

**This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**



Europäisches Patentamt
European Patent Office
Office européen des brevets

Exp Mail EV335608228US
USAN 10/627,586

⑪ Veröffentlichungsnummer: 0 286 028
A2

⑫

EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

⑬ Anmeldenummer: 88105277.3

⑮ Int. Cl. 4: C07H 19/16, C07D 405/04,
A61K 31/70, A61K 31/52

⑭ Anmeldetag: 31.03.88

⑯ Priorität: 10.04.87 DE 3712280
20.11.87 DE 3739366

⑰ Veröffentlichungstag der Anmeldung:
12.10.88 Patentblatt 88/41

⑲ Benannte Vertragsstaaten:
AT BE CH DE ES FR GB GR IT LI LU NL SE

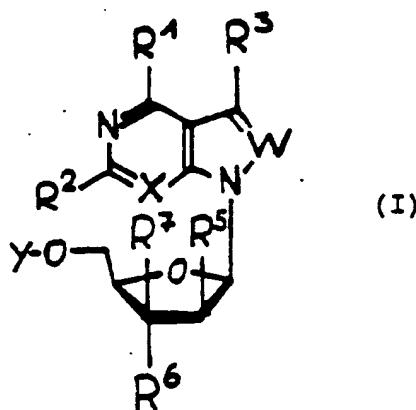
⑯ Anmelder: BOEHRINGER MANNHEIM GMBH
Sandhofer Strasse 116
D-6800 Mannheim 31(DE)

⑰ Erfinder: Seela, Frank, Prof.
Dahler Heide
D-4790 Paderborn(DE)
Erfinder: Muth, Heinz-Peter
Belmer Strasse 73
D-4500 Osnabrück(DE)
Erfinder: Kaiser, Klaus
Liebigstrasse 50
D-4500 Osnabrück(DE)
Erfinder: Bourgeois, Werner
Wilkenskamp 16
D-4500 Osnabrück(DE)
Erfinder: Mühlegger, Klaus
Römerstrasse 7
D-8121 Polling(DE)
Erfinder: von der Eltz, Herbert, Dr. rer. nat.
In der Au 21
D-8120 Weilheim(DE)
Erfinder: Batz, Hans-Georg, Dr. rer. nat.
Traublinger Strasse 63
D-8132 Tutzing(DE)

⑳ Desaza-purin-nucleosid-Derivate, Verfahren zu deren Herstellung sowie deren Verwendung bei der
Nukleinsäure-Sequenzierung sowie als antivirale Mittel.

㉑ Neue Desaza-purin-nucleoside der Formel I

EP 0 286 028 A2



in der

X Stickstoff oder eine Methingruppe,

W Stickstoff oder die Gruppe $\text{C}-\text{R}^4$

$\text{R}^1, \text{R}^2, \text{R}^3, \text{R}^4$, die gleich oder verschieden sein können, Wasserstoff, Halogen, eine Niederalkyl-, Hydroxy-, Mercapto-, Niederalkylthio-, Niederalkyloxy-, Aralkyl-, Aralkyloxy-, Aryloxy- oder eine gegebenenfalls ein- oder zweifach substituierte Aminogruppe,

R^5 Wasserstoff oder eine Hydroxygruppe,

R^6, R^7 jeweils Wasserstoff oder einer der beiden Reste R^6 und R^7 Halogen, eine Cyano-, eine Acidoo- oder eine gegebenenfalls ein- oder zweifach substituierte Aminogruppe bedeuten,

wobei einer der Reste R^6 und R^7 auch eine Hydroxygruppe vorstellen kann, wenn X eine Methingruppe bedeutet,

und außerdem R^5 und R^7 zusammen eine weitere Bindung zwischen C-2' und C-3' darstellen können und

Y Wasserstoff, eine Monophosphat-, Diphosphat- oder Triphosphatgruppe vorstellt,

sowie mögliche Tautomere und Salze und Nucleinsäuren, die eine oder mehrere Verbindungen der Formel I als Baustein enthalten.

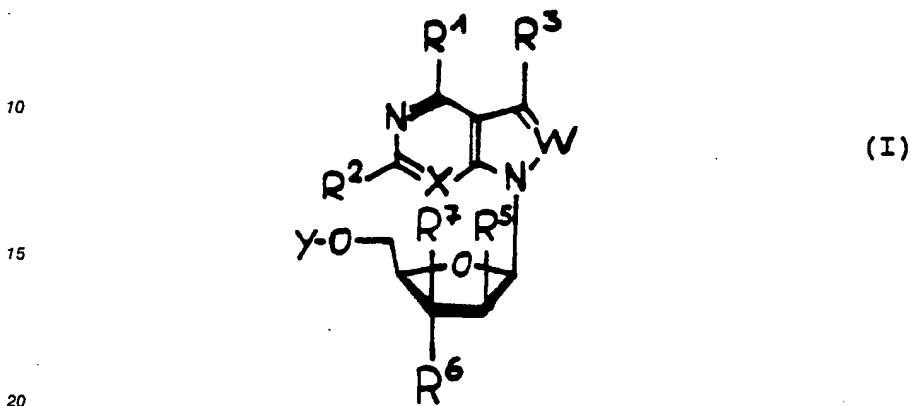
Ferner werden Verfahren zur Herstellung dieser Verbindungen beansprucht. Die erfindungsgemäßen Verbindungen zeigen antivirale Eigenschaften und lassen sich ferner bei der DNA-Sequenzierung verwenden, wobei sie zum Kettenabbruch führen und/oder die Bandenkomprimierung verhindern.

Desaza-purin-nucleosid-Derivate, Verfahren zu deren Herstellung sowie deren Verwendung bei der Nucleinsäure-Sequenzierung sowie als antivirale Mittel

Die Erfindung betrifft Desaza-purin-nucleosid-Derivate, Verfahren zur Herstellung dieser Verbindungen sowie die Verwendung dieser Nucleosid-Derivate bei der Sequenzierung von Nucleinsäuren sowie als antivirale Mittel.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind neue Desaza-purin-nucleosid-Derivate der allgemeinen

5 Formel I



in der:

25 X Stickstoff oder eine Methingruppe,

W Stickstoff oder die Gruppe $\text{C}=\text{C}-\text{R}^4$,

R¹, R², R³, R⁴, die gleich oder verschieden sein können, Wasserstoff, Halogen, eine Niederalkyl-, Hydroxy-, Mercapto-, Niederalkylthio-, Niederalkyloxy-, Aralkyl-, Aralkyloxy-, Aryloxy- oder eine gegebenenfalls ein- oder zweifach substituierte Aminogruppe,

30 R⁵ Wasserstoff oder eine Hydroxygruppe,

R⁶, R⁷ jeweils Wasserstoff oder einer der beiden Reste R⁶ und R⁷ Halogen, eine Cyano-, eine Azido- oder eine gegebenenfalls ein- oder zweifach substituierte Aminogruppe bedeuten,

wobei einer der Reste R⁶ und R⁷ auch eine Hydroxygruppe vorstellen kann, wenn X eine Methingruppe bedeutet,

35 und außerdem R⁵ und R⁷ zusammen eine weitere Bindung zwischen C-2' und C-3' darstellen können und

Y Wasserstoff, eine Monophosphat-, Diphosphat- oder Triphosphatgruppe vorstellt,

40 sowie mögliche Tautomere und Salze und Nucleinsäuren, die Verbindungen der Formel I als Baustein enthalten.

Die Niederalkylreste in der Definition der Substituenten R¹, R², R³ und R⁴ können gesättigt oder ungesättigt, geradkettig oder verzweigt sein und 1 - 7, vorzugsweise 1 - 4 Kohlenstoffatome enthalten. Diese Definition der Alkylreste gilt auch für die Alkylreste, die in den Definitionen der Niederalkylthio- und Niederalkyloxyreste vorkommen. Ganz besonders bevorzugt sind die Methyl- und die Ethylgruppe.

45 Unter Halogen in der Definition der Substituenten R¹, R², R³, R⁴, R⁶ und R⁷ werden Fluor, Chlor, Brom und Jod verstanden.

Die in den Definitionen der Substituenten R¹, R², R³ und R⁴ vorkommenden Aralkyl- bzw. Aralkyloxy-Reste enthalten einen Alkylrest mit 1 bis 5, vorzugsweise 1 - 3 Kohlenstoffatomen, die ein- oder mehrfach mit einem aromatischen Rest, beispielsweise Phenyl- oder Naphthylrest, substituiert sind. Die aromatischen Reste können ihrerseits ein- oder mehrfach durch eine Alkyl- oder Aroylgruppe mit jeweils 1 - 3 Kohlenstoffatomen substituiert sein. Besonders bevorzugt ist die Benzylgruppe.

Als Aroyl-Rest in der Definition der Substituenten R¹, R², R³ und R⁴ sind besonders Phenoxy-Reste bevorzugt, die gegebenenfalls ein- oder mehrfach durch weitere Substituenten, wie beispielsweise Nitro-,

Alkyl-und Alkoxygruppen substituiert sein können.

Die in der Definition der Substituenten R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 und R^7 vorkommende Aminogruppe, die gegebenenfalls ein-oder zweifach substituiert sein kann, enthält als mögliche Substituenten vorzugsweise Alkylgruppen mit 1 - 5, vorzugsweise 1 - 3 Kohlenstoffatomen, die ihrerseits wiederum durch Alkoxygruppen, Halogen oder gegebenenfalls ein-oder mehrfach substituierte Aminogruppen substituiert sein können.

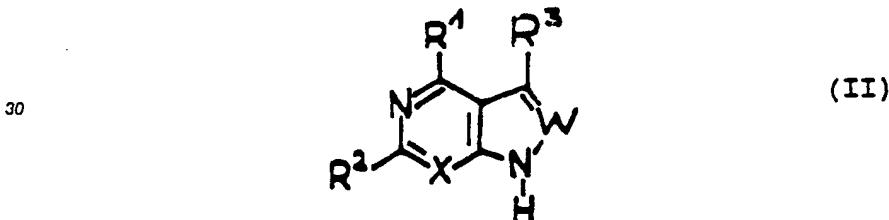
5 Diese Substituenten können auch einen Aralkylrest vorstellen. Die beiden Stickstoffsubstituenten können auch zusammen einen Alkyliden, vorzugsweise einen Methyliden-Rest darstellen, der seinerseits durch Alkoxy, substituierte Aminogruppen oder Halogen substituiert sein kann. Ein ganz bevorzugter Substituent dieser Art ist die Dimethylaminomethyliden-Gruppe.

10 Die Monophosphatgruppe ist die Gruppe $-PO(OH)_2$, die Diphosphatgruppe, die Gruppe $-P_2O_3(OH)_3$ und die Triphosphatgruppe bedeutet die Gruppe $-P_3O_5(OH)_4$.

Als mögliche Salze kommen vor allem Alkali-, Erdalkali- und Ammoniumsalze der Phosphatgruppen in Frage. Als Alkalosalze sind Lithium-, Natrium- und Kaliumsalze bevorzugt. Als Erdalkalsalze kommen insbesondere Magnesium- und Calciumsalze in Frage. Unter Ammoniumsalzen werden erfindungsgemäß 15 Salze verstanden, die das Ammoniumion enthalten, das bis zu vierfach durch Alkylreste mit 1 - 4 Kohlenstoffatome oder/und Aralkylreste, bevorzugt Benzylreste, substituiert sein kann. Die Substituenten können hierbei gleich oder verschieden sein. Die Salze der Phosphate können auf bekannte Weise in die freien Säuren überführt werden.

20 Die Verbindungen der Formel I können basische Gruppen, insbesondere Amino-Gruppen enthalten, die mit geigneten Säuren in Säureadditionsalze übergeführt werden können. Als Säuren kommen hierfür beispielsweise in Betracht: Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Fumarsäure, Bersteinsäure, Weinsäure, Zitronensäure, Milchsäure, Maleinsäure oder Methansulfonsäure.

25 Die Verbindungen der allgemeinen Formel I sind neue Verbindungen. Sie können in Analogie zu bekannten, verwandten Verbindungen hergestellt werden. Als besonders zweckmäßig hat sich zur Herstellung der Verbindungen der Formel I ein Verfahren erwiesen, bei dem man eine Verbindung der Formel II

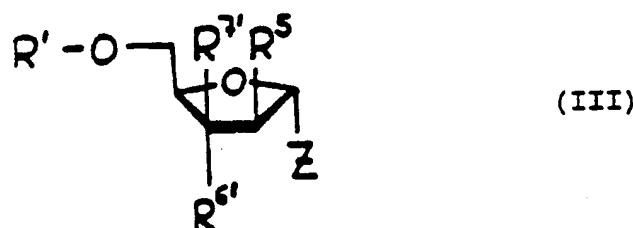


35

in der

X, W, R^1 , R^2 und R^3 die oben angegebene Bedeutung haben,
mit einer Verbindung der Formel III

40



45

50

in der

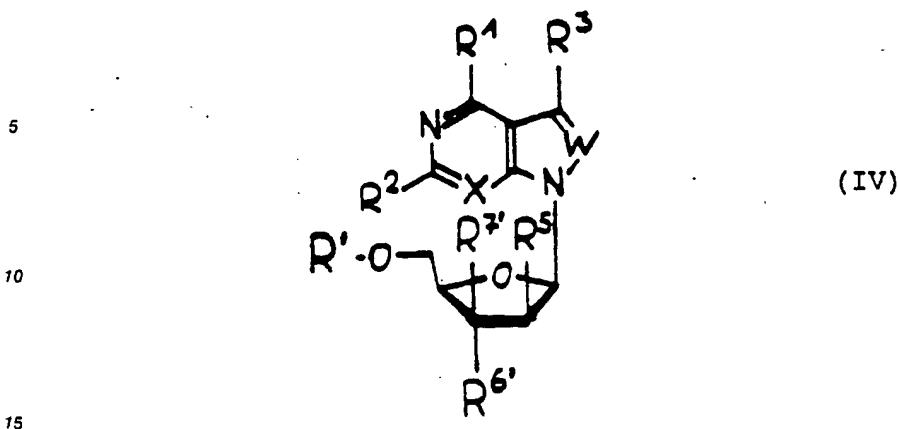
R^5 die oben angegebene Bedeutung hat,

R^6' , R^7' jeweils Wasserstoff oder einer der beiden Reste R^6' und R^7' eine Azido- oder eine durch eine Sauerstoffschutzgruppe geschützte Hydroxygruppe,

55 R' eine Sauerstoffschutzgruppe und

Z eine reaktive Gruppe bedeuten

zu Verbindungen der Formel IV



in der

X , W , R^1 , R^2 , R^3 , R^5 , R^6 , R^7 und R' die oben angegebene Bedeutung haben.

umsetzt und gegebenenfalls vorhandene Sauerstoffschutzgruppen abspaltet.

20 und danach gegebenenfalls

eine so erhaltene Verbindung, in der R⁶ oder R⁷ eine Hydroxygruppe bedeutet, nach vorherigem selektivem Schutz der 5'-Hydroxygruppe mit einem Halogenid, Cyanid oder Azid in bekannter Weise in eine Verbindung der Formel I, in der R⁶ und R⁷ Halogen oder eine Cyano- oder Azidogruppe bedeutet, überführt oder in bekannter Weise zu einer Verbindung der Formel I, in der R⁶ oder R⁷ Wasserstoff bedeutet, desoxygiert.

oder eine so erhaltene Verbindung der Formel I, in der R⁶ oder R⁷ eine Azidogruppe bedeutet, in bekannter Weise zu einer Verbindung der Formel I, in der R⁶ oder R⁷ eine Aminogruppe bedeutet, reduziert und gewünschtenfalls anschließend Verbindungen der Formel I, in denen Y Wasserstoff bedeutet, in bekannter Weise in die Mono-, Di- oder Triphosphate überführt.

bekannter Weise in die Mono-, Di- oder Triphosphate überführt und gewünschtenfalls erhaltene freie Basen bzw. Säuren in die entsprechenden Salze oder erhaltene Salze in die entsprechenden freien Basen bzw. Säuren umwandelt.

Die Verbindungen der Formel II werden mit den Verbindungen der Formel III umgesetzt, besonders vorteilhaft unter Phasentransferbedingungen. Unter den Bedingungen der Phasentransferkatalyse werden die Basen der Formel II in ein entsprechendes Anion überführt, beispielsweise durch 50 %ige wässrige Natronlauge. Das so entstandene Anion wird durch einen Phasentransferkatalysator, beispielsweise Tris[2-(2-methoxyethoxy) ethyl]amin, hydrophobiert und in die organische Phase transportiert, in der es mit der reaktiven Verbindung der Formel III abreagiert.

40 Als reaktive Gruppen Z in den Verbindungen der allgemeinen Formel III kommen vorzugsweise Halogenreste und Alkoxygruppen in Frage. Die Hydroxygruppen des Zuckerrestes werden bei dieser Umsetzung in üblicher Weise durch den Fachmann geläufige Sauerstoffschutzgruppen, beispielsweise Toluoyl-, Benzoyl- oder Acetylgruppen, geschützt. Die Sauerstoffschutzgruppen können nach beendeter Umsetzung in bekannter Weise unter alkalischen Bedingungen wieder abgespalten werden, zeckmäßigerweise verwendet man eine 1M methanolische Methanolatlösung.

45 Es kann zweckmäßig sein, auch die Reste R^1 , R^2 , R^3 und R^4 während der Reaktion durch geeignete Schutzgruppen geschützt zu halten.

Eine weitere vorteilhafte Methode zur Herstellung der Verbindungen der Formel IV stellt das Fest-Flüssig-Phasentransfer-Verfahren unter Verwendung von festem, pulverförmigem Kaliumhydroxid, dem oben genannten Kryptanden, sowie den Verbindungen der Formeln II und III in einem aprotischen Lösungsmittel dar.

50 Verbindungen der Formel I, in denen R⁶ oder R⁷ Halogen oder eine Azidogruppe bedeutet, werden
 vorzugsweise hergestellt, indem man von Verbindungen der Formel I ausgeht, in der R⁶ oder R⁷ eine
 Hydroxygruppe vorstellt. Die Hydroxygruppe in 5'-Stellung wird zunächst selektiv geschützt. Auch hierzu
 stehen dem Fachmann bekannte Verfahren zur Verfügung. Beispielsweise hat sich in der Nucleotidchemie
 die 4,4'-Dimethoxytriphenylmethylgruppe bewährt. Diese kann nach erfolgter Umsetzung wieder leicht durch
 55 milde Säurehydrolyse abgespalten werden während die ebenfalls säurelabile glycosidischen Bindung unter
 diesen Bedingungen nicht hydrolysiert wird. Die Umsetzung des zu schützenden Nucleosids mit dem
 Sauerstoffschutzgruppenreagenz für die 5'-Hydroxygruppe wird in einem geeigneten organischen Lösungs-
 mittel, zweckmäßigerweise getrocknetem Pyridin, mit einem leichten Überschuß des Sauerstoff-

schutzgruppenreagenzes sowie gegebenenfalls einer geeigneten Hilfsbase, beispielsweise N-Ethyläisopropylamin, durchgeführt. Die so geschützte Verbindung der Formel I wird mit einem Halogenid, zweckmäßigerverweise einem Alkalihalogenid oder einem organischen Halogenid, bzw. mit einem Azid, zweckmäßigerverweise mit einem Alkaliazid, in allgemein bekannter Weise umgesetzt. Die OH-Gruppe am C-3'-Atom wird

5 dabei nucleophil durch das Halogenid bzw. Azid substituiert.

Verbindungen der Formel I, in der R⁶ oder R⁷ eine Hydroxygruppe bedeutet, können auch nach vorherigem Schutz der 5'-Hydroxygruppe in vorstehender Weise, nach bekannten Methoden desoxygeniert werden, wobei Verbindungen der Formel I entstehen, in denen R⁶ und R⁷ Wasserstoff bedeutet. Hierzu wird die Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R⁶ oder R⁷ eine Hydroxygruppe vorstellt und bei der die

10 5'-Hydroxygruppe in vorstehender Weise geschützt worden ist und auch sonstige funktionelle Reste Schutzgruppen trage, zunächst in ein 3'-O-Thiocarbonylderivat überführt, welches anschließend mit Tributylzinnhydrid radikalisch reduziert wird. Solche Methoden zur Desoxygenierung von 2'-Desoxynucleosiden zu 2',3'-Didesoxynucleosiden sind dem Fachmann bekannt. Als besonders günstig hat sich die Methode der Barton-Desoxygenierung erwiesen (J. Chem. Soc., Perkin Trans. I (1975) 1574).

15 Verbindungen der Formel I, in denen R⁶ oder R⁷ eine Aminogruppe bedeutet, werden zweckmäßigerverweise hergestellt, indem man Verbindungen der Formel I, in der dieser Rest R⁶ oder R⁷ eine Azidogruppe darstellt, reduziert. Diese Reduktion der Azidogruppe zur Aminogruppe kann nach verschiedenen, allgemein bekannten Methoden erfolgen. Besonders vorteilhaft hat sich die Reduktion mit Wasserstoff an einem Palladium-Kohlekatalsator erwiesen.

20 Die Phosphatgruppen werden in Verbindungen der allgemeinen Formel I, in denen Y Wasserstoff bedeutet, in bekannter Weise eingeführt. Die Monophosphate erhält man beispielsweise, indem man Verbindungen der Formel I, in denen Y Wasserstoff bedeutet, mit Phosphoroxychlorid in Trimethylphosphat phosphoryliert. Die auf diesem Wege erhaltenen Triethylammoniumsalze können in bekannter Weise in andere Salze durch Umsalzen überführt werden. Die Di- bzw. Triphosphate werden nach bekannten

25 Methoden, vorzugsweise aus den Monophosphaten durch Umsetzung mit o-Phosphaten bzw. Pyrophosphaten erhalten. Ihre verschiedenen Salze können ebenfalls nach bekannten Methoden hergestellt werden.

Die Verbindungen der Formel II sind bekannte Verbindungen oder können in Analogie zu bekannten Verbindungen hergestellt werden. Derartige Herstellungsverfahren sind beispielsweise beschrieben in Chemische Berichte 110 (1977) 1462, J. Chem. Soc. 1980, 131 bzw. Tetrahedron Letters 21 (1980) 3135.

30 Auch die Verbindungen der Formel III sind zum Teil bekannte Verbindungen. Bisher nicht beschriebene Verbindungen können in völliger Analogie zu den bekannten Verbindungen hergestellt werden. Die Herstellung einer solchen Verbindung ist beispielsweise beschrieben in Chem. Ber. 93 (1960) 2777 bzw. Synthesis 1984, 961.

Die neuen Verbindungen der vorliegenden Erfindung weisen wertvolle pharmakologische Eigenschaften auf. Insbesondere wird durch Inhibierung des Enzyms reverse Transkriptase die Vermehrung von Retroviren verhindert, d. h. die erfindungsgemäßen Substanzen haben insbesondere cytostatische sowie antivirale Eigenschaften.

Die Bausteine der Nucleinsäuren enthalten als glycosidische Komponente entweder den β -D-Ribofuranosylrest oder dessen 2'-Desoxy-Derivat. Neben diesen aglykonischen Resten werden in Nucleosiden

40 Antibiotika modifizierte D-Ribofuranosyl-Derivate gefunden. So enthält z. B. Cordycepin, das aus den Kulturfiltraten von Cordyceps militaris isoliert werden kann, das Monosaccharid Cordyceplose. Neben diesem 2'-bzw. 3'-Desoxy-Derivat der Ribonucleoside hat man vor geraumer Zeit 2',3'-Didesoxynucleoside synthetisch dargestellt. Sie wirken antiviral und können speziell über die Inhibierung des Enzyms Reverse Transkriptase die Vermehrung von Retroviren hemmen (vergleiche Proc. Natl. Acad. Sci. USA 83 (1986) 45 1911 bzw. Nature 325 (1987) 773). Von besonderem therapeutischem Interesse ist die Hemmwirkung auf das HIV-Virus, den Verursacher des AIDS. Sie haben allerdings den Nachteil, daß sie Inhibitoren auch der zellulären DNA-Polymerase sind, so daß sie cytotoxisch wirken. Weiterhin können sie durch zelluläre Enzyme deaktiviert werden.

Diese Nachteile weisen die Verbindungen gemäß Formel I nicht auf. Sie wirken antiviral, ohne cytotoxisch zu sein.

Die erfindungsgemäßen Substanzen der Formel I lassen sich auch vorteilhaft bei der DNA-Sequenzierung nach Sanger einsetzen. Besonders des Sequenzierung d(G-C)-reicher DNA-Fragmente wird durch die Bildung von Sekundärstrukturen, die zu einer Bandenkompression im Bereich von d(G-C)-Clustern führen, erschwert. Der Grund hierfür liegt in der Hoogsteen-Basenpaarung von Guanosinmolekülen. Durch den

55 Ersatz von 2'-Desoxyguanosintriphosphat durch erfindungsgemäße Verbindungen, in denen R⁶ eine Hydroxygruppe vorstellt, wird die Bandenkompression größtenteils behoben.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I, in denen R⁶ und R⁷ Wasserstoff bedeuten, werden bei der DNA-Sequenzierung nach Sanger als Kettenterminatoren anstelle der bekannten 2',3'-Didesoxyver-

bindungen verwendet.

Nucleinsäuren, die als Baustein eine oder mehrere Verbindungen der Formel I enthalten, können nach bekannten Verfahren hergestellt werden (beispielsweise Nucleic Acids Research Vol. 14, Nr. 5, 1986, S. 2319 ff). Sie entstehen aber auch beispielsweise bei der DNA-Sequenzierung. Werden als Bausteine

5 Verbindungen der Formel I verwendet, in welcher R⁶ eine Hydroxygrupp bedeutet, so kann eine Nucleinsäure mehrere solcher Bausteine aufweisen; wird als Baustein eine Verbindung der Formel I verwendet, in der R⁶ Wasserstoff bedeutet, so kann ein solcher Baustein nur einmal, nämlich am Kettenende eingebaut sein. Die erfindungsgemäßen Nucleinsäuren sind aus 2 bis 1000, vorzugsweise 8 bis 50 Nucleotidbausteinen aufgebaut. Besonders bevorzugt sind Nucleinsäuren mit 15 - 30 Nucleotidbausteinen.

10 diese Nucleinsäuren können ebenfalls als antivirale Mittel eingesetzt werden. Als sogenannte anti-sense-Nucleinsäure hybridisiert diese Nucleinsäure mit der ssDNA/RNA des Virus und erschwert die Transskription zur Virus-DNA. Solche Nucleinsäuren können insbesondere als Mittel gegen AIDS verwendet werden, da sie nicht oder nur schwer durch zelleigene Restriktionsenzyme abgebaut werden.

Zur Herstellung von Arzneimitteln werden die Substanzen der allgemeinen Formel I, ihre pharmakologisch verträglichen Salze oder sie enthaltende Nucleinsäuren in an sich bekannter Weise mit geeigneten pharmazeutischen Trägersubstanzen, Aroma-, Geschmacks- und Farbstoffen gemischt und beispielsweise als Tabletten oder Dragees ausgeformt oder unter Zugabe entsprechender Hilfsstoffe in Wasser oder Öl, wie z. B. Olivenöl, suspendiert oder gelöst.

15 Die erfindungsgemäßen Substanzen können in flüssiger oder fester Form enteral oder parenteral appliziert werden. Als Injektionsmedium kommt vorzugsweise Wasser zur Anwendung, welches die bei Injektionslösungen üblichen Zusätze, wie Stabilisierungsmittel, Lösungsvermittler oder Puffer enthält.

20 Derartige Zusätze sind z. B. Tartrat- und Citratpuffer, Ethanol, Komplexbildner (wie Ethyldiamintetraessigsäure und deren nichttoxischen Salze) und hochmolekulare Polymere (wie flüssiges Polyethylenoxid) zur Viskositätsregulierung. Feste Trägerstoffe sind z. B. Stärke, Lactose, Mannit, Methylcellulose, Talkum, 25 hochdisperse Kjelselsäuren, hochmolekulare Fettsäuren (wie Stearinsäure), Gelatine, Agar-Agar, Calciumphosphat, Magnesiumstearat, tierische und pflanzliche Fette und feste hochmolekulare Polymere (wie Polyethyenglykole). Für orale Applikation geeignete Zubereitungen können gewünschtenfalls Geschmacks- und Süßstoffe enthalten.

25 Die erfindungsgemäßen Verbindungen werden üblicherweise in Mengen von 1 - 100 mg, vorzugsweise 30 2 - 80 mg pro Tag und pro kg Körpergewicht appliziert. Bevorzugt ist es, die Tagesdosis auf 2 - 5 Applikationen zu verteilen, wobei bei jeder Applikation 1 - 2 Tabletten mit einem Wirkstoffgehalt von 5 - 1000 mg verabreicht werden. Die Tabletten können auch retardiert sein, wodurch sich die Anzahl der Applikationen pro Tag auf 1 - 3 vermindert. Der Wirkstoffgehalt der retardierten Tabletten kann 20 - 2000 mg betragen. Der Wirkstoff kann auch durch Injektion ein-bis achtmal pro Tag bzw. durch Dauerinfusion 35 gegeben werden, wobei Mengen von 50 - 4000 mg/Tag normalerweise ausreichen.

Die Erfindung wird durch die folgenden Beispiel näher erläutert.

Beispiel 1

40

2-Amino-7-desaza-2',3'-didesoxy-9-β-D-ribofuranosyl-purin-6-on

a) 2-[(4,4'-Dimethoxytriphenylmethyl)amino]-7-desaza-2'-desoxy-5'-O-(4,4'-dimethoxytriphenylmethyl)-9-β-D-ribofuranosyl-purin-6-on

45

1.0 g (3.8 mmol) 7-Desaza-2'-desoxyguanosin wird zweimal mit trockenem Pyridin abgedampft und in 20 ml Pyridin suspendiert. Man fügt 4.0 g (11.8 mmol) 4,4'-Dimethoxytriphenylmethylchlorid und 2.5 ml (14.6 mmol) Hünig-Base (N-Ethylidiisopropylamin) hinzu und röhrt 3 Stunden bei Raumtemperatur.

50

Die Reaktionsmischung wird anschließend in 150 ml 5 %ige, wässrige NaHCO₃-Lösung gegeben und zweimal mit je 150 ml CH₂Cl₂ extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und an Kieselgel 60 H (Säule 10 × 4 cm, CH₂Cl₂/Aceton (9:1)) chromatographiert. Nach Einengen der Hauptzone wird der Rückstand in wenig CH₂Cl₂ gelöst und in eine Mischung aus n-Hexan/Ether (1:1) eingetropft. Nach Filtration erhält man 2.04 g (61 %) der gewünschten farblosen, amorphen Verbindung. - DC (Kieselgel, CH₂Cl₂/Aceton (8:2)): R_F = 0.7. - UV (MeOH): λ_{max} = 272, 283 nm (Sch.) (ε = 18800, 16400).-

¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ = 1.75 (m, 2'-H_b), 1.86 (m, 2'-H_a), 3.09 (m, 5'-H), 3.79 (m, 4'-H), 4.10 (m, 3'-H), 5.19 (d, 3'-OH, J = 4.3 Hz), 5.61 (pt, 1'-H, J = 6.5 Hz), 6.16 (d, 6-H, J = 3.5 Hz), 6.62 (d, 5-H, J = 3.5 Hz), 10.35 (s, NH).

$C_{53}H_{50}N_4O_8$ (871.0)
 Ber. C 73.09 H 5.79 N 6.43
 Gef. C 73.02 H 5.98 N 6.34

5

b) 2-[(4,4'-Dimethoxytriphenylmethyl)amino]-7-desaza-2'-desoxy-3'-O-phenoxythiocarbonyl-5'-O-(4,4'-dimethoxytriphenylmethyl)-9- β -D-ribofuranosyl-purin-6-on

10 Eine Suspension aus 1.0 g (1.1 mmol) der Verbindung aus 1a) in 15 ml trockenem Acetonitril wird mit 300 mg (2.5 mmol) p-Dimethylaminopyridin und 300 μ l (2.2 mmol) Phenoxythiocarbonylchlorid versetzt und 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wird eingedampft und der Rückstand an Kieselgel 60 H (Säule 10 \times 4 cm, CH_2Cl_2 /Aceton (8:2)) chromatographiert. Der durch Eindampfen der Hauptzone erhaltene Rückstand wird in wenig CH_2Cl_2 gelöst und durch Eintropfen in eine Mischung aus n-
 15 Hexan/Ether (1:1) ausgefällt, man erhält 0.99 g (89 %) farblose, amorphe Substanz.-DC (Kieselgel, CH_2Cl_2 /Aceton (8:2)): R_F = 0.8-UV (MeOH): λ_{max} = 269, 282 nm (Sch.) (ϵ = 19300, 16000).-

1H -NMR ($[D_6]$ DMSO): δ = 2.06 (m, 2'-H_b), 2.34 (m, 2'-H_a), 3.26 (m, 5'-H), 4.25 (m, 4'-H), 5.61 (m, 3'-H und 1'-H), 6.23 (d, 6-H, J = 3.5 Hz), 6.67 (d, 5-H, J = 3.5 Hz), 10.41 (s, NH).

20

$C_{60}H_{54}N_4O_9S$ (1007.2)
 Ber. C 71.77 H 5.40 N 5.56 S 3.18
 Gef. C 71.26 H 5.43 N 5.52 S 3.11

25

c) 2-[(4,4'-Dimethoxytriphenylmethyl)amino]-7-desaza-2'-3'-didesoxy-5'-O-(4,4'-dimethoxytriphenylmethyl)-9- β -D-ribofuranosyl-purin-6-on

500 mg (0.5 mmol) der Verbindung aus 1b) in 20 ml frisch destilliertem Toluol werden mit 30 mg (0.2 mmol) 2,2'-Azo-bis-(2-methylpropionsäurenitril) und 300 μ l (1.1 mmol) Tributylzinnhydrid versetzt und 3 Stunden unter Argon bei 80° C gerührt (DC-Kontrolle, $CHCl_3$ /Methanol (97:3). Nach vollständiger Umsetzung wird die Reaktionsmischung eingedampft und der Rückstand an Kieselgel 60 H (Säule 30 \times 4 cm, $CHCl_3$ /Methanol (99:1)) chromatographiert. Nach Eindampfen der Hauptzone und Aufnehmen in wenig CH_2Cl_2 werden 320 mg (75 %) der gewünschten amorphen, farblosen Verbindung durch Eintropfen in n-
 35 Hexan/Ether gefällt.-DE (Kieselgel, CH_2Cl_2 /Methanol (95:5)): R_F = 0.5
 1H -NMR ($[D_6]$ DMSO): δ = 1.60, 1.80 (2 m, 2'-H und 3'-H), 3.07 (m, 5'-H), 4.06 (m, 4'-H), 5.43 (m, 1'-H), 6.11 (d, 6-H, J = 3.5 Hz), 6.65 (d, 5-H, J = 3.5 Hz), 10.34 (s, NH).

40

d) 2-Amino-7-desaza-2',3'-didesoxy-9- β -D-ribofuranosyl-purin-6-on

300 mg (0.35 mmol) der Verbindung aus 1c) werden in 10 ml 80 %iger Essigsäure gelöst und 15 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird das Lösungsmittel im Ölumpenvakuum abgezogen und der Rückstand mehrmals mit Wasser abgedampft. Das Rohprodukt wird an Kieselgel 60 H (Säule 10 \times 4 cm, CH_2Cl_2 /Methanol (9:1)) chromatographiert. Die durch Eindampfen der Hauptfraktion erhaltene, -schaumige Substanz wird aus wenig Methanol kristallisiert, man erhält 50 mg (57 %) farblose Nadeln vom Schmp. 228° C (Zers.).-DC (Kieselgel, CH_2Cl_2 /Methanol (9:1)): R_F = 0.3.
 UV (MeOH): λ_{max} = 261, 281 nm (Sch.) (ϵ = 13300, 7800).-
 1H -NMR ($[D_6]$ DMSO): δ = 1.96 (m, 3'-H), 2.08, 2.27 (2 m, 2'-H_a und 2'-H_b), 3.48 (m, 5'-H), 3.97 (m, 4'-H), 4.86 (t, 5'-OH, J = 5.4 Hz), 6.12 (pt, 1'-H, J = 5.5 Hz), 6.24 (m, NH₂ und 6-H), 6.92 (d, 5-H, J = 3.5 Hz), 10.34 (s, NH).

55

$C_{11}H_{14}N_4O_3$ (250.3)
 Ber. C 52.79 H 5.64 N 22.39
 Gef. C 52.98 H 5.80 N 22.55

In analoger Weise erhält man über die entsprechenden 2'-Desoxynucleoside und anschließende Deoxygenierung, wie unter c) beschrieben:

A) 3,7-Didesaza-2',3'-didesoxy-9- β -ribofuranosyl-purinUV (0.1 n-HCl): $\lambda_{\text{max}} = 224, 274$ nm

10 $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2$ (218.2)
 Ber. C 66.0 H 6.4 N 23.8
 Gef. C 66.1 H 6.4 N 12.6

B) 3,7-Didesaza-2',3'-didesoxy-9- β -D-ribofuranosyl-purin-6-onUV (Methanol): $\lambda_{\text{max}} = 264$ nm ($\epsilon = 11600$),
 282 nm ($\epsilon = 8000$) 295 nm ($\epsilon = 5200$)

15 $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_3$ (234.2)
 Ber. C 61.5 H 6.0 N 11.95
 Gef. C 61.3 H 6.1 N 11.8

20 C) 2-Chlor-6-methoxy-3,7-didesaza-2',3'-didesoxy-9- β -D-ribofuranosyl-purinUV (Methanol) $\lambda_{\text{max}} = 271, 280$ nm

25 $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}_3\text{Cl}$ (282.6)
 Ber. C 55.2 H 5.3 N 9.9
 Gef. C 55.1 H 5.3 N 9.9

30 D) 6-Amino-3,7-didesaza-2',3'-didesoxy-9- β -D-ribofuranosyl-purin $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_2$ (233.2)
 Ber. C 63.65 H 6.16 N 17.13
 Gef. C 63.62 H 6.11 N 17.01

UV (Methanol) λ_{max} 271 nm ($\epsilon = 12800$)

35 E) 3,7-Didesaza-2',3'-didesoxy-9- β -D-ribofuranosyl-purin-2,6-dion $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_4$ (250.2)
 Ber. C 57.55 H 5.6 N 11.2
 Gef. C 57.50 H 5.7 N 11.2

40 Beispiel 2

2-{{(Dimethylamino)methylen}amino}-7-desaza-2',3'-didesoxy-9- β -D-ribofuranosyl-purin-6-on
 45 a) 2-{{(Dimethylamino)methylen}amino}-7-desaza-2'-desoxy-9- β -D-ribofuranosyl-purin-6-on

270 mg (1.01 mmol) 7-Desaza-2'-desoxy-guanosin in 5 ml trockenem, aminfreiem Dimethylformamid werden mit 2 ml (11.7 mmol) N,N-Deimthylformamiddiethylacetal versetzt und 1 Stunde bei 50° C unter Argon gerührt. Anschließend wird die Reaktionsmischung im Vakuum eingedampft und an Kieselgel 60 H (Säule 10 x 4 cm, CH_2Cl_2 /Methanol (9:1)) chromatographiert. Durch Abdampfen des Lösungsmittels erhält man aus der Hauptzone 230 mg (71 %) hellgelbe, amorphe Substanz.-
 DC (Kieselgel, CH_2Cl_2 /Methanol (9:1)): $R_F = 0.3$.-UV (MeOH): $\lambda_{\text{max}} = 240, 311$ nm ($\epsilon = 18300, 17400$).-
 $^1\text{H-NMR}$ ($[\text{D}_6]\text{DMSO}$, $\delta = 2.15$ (m, 2'-H_b), 2.41 (m, 2'-H_a), 3.02, 3.15 (s, 2 CH₃), 3.52 (m, 5'-H), 3.79 (m, 4'-H), 4.32 (m, 3'-H), 4.91 (t, 5'-OH, $J = 5.4$ Hz), 5.27 (d, 3'-OH, $J = 3.5$ Hz), 6.34 (d, 6-H, $J = 3.5$ Hz), 6.45 (pt, 1'-H, $J = 7.0$ Hz), 7.07 (d, 5-H, $J = 3.5$ Hz), 8.56 (s, NH=C), 11.04 (s, NH).

50 $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{O}_4$ (321.3)
 Ber. C 52.33 H 5.96 N 21.79
 Gef. C 52.48 H 6.14 N 21.69

55

b) 2-[(Dimethylamino)methylen]amino]-7-desaza-2'-desoxy-5'-O-(4,4'-dimethoxytriphenylmethyl)-9- β -D-ribofuranosyl-purin-6-on

100 mg (0.31 mmol) der Verbindung aus 2a) werden in 2 ml trockenem Pyridin gelöst, mit 170 mg (0.5 mmol) 4,4'-Diemthoxytriphenylmethylchlorid und 0.2 ml (1.2 mmol) Hünig-Base versetzt und 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird die Reaktionsmischung eingedampft und der Rückstand an Kieselgel 60 H (Säule 10 \times 2.5 cm, Solvens $\text{CHCl}_3/\text{Methanol}$ (99:1)) chromatographiert. Der durch Eindampfen der Hauptfraktion erhaltene Rückstand wird in CH_2Cl_2 gelöst und durch Eintropfen in eine Mischung aus n-Hexan/Ether (1:1) werden 160 mg (84 %) farblose, amorphe Substanz gefällt.-

10 DC (Kieselgel, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Methanol}$ (9:1): R_F = 0.6.-

UV (MeOH): λ_{max} = 236, 311 nm (ϵ = 38200, 18100).-

$^1\text{H-NMR}$ ($[\text{D}_6]\text{DMSO}$): δ = 2.23 (m, 2'-H_b), 2.42 (m, 2'-H_a), 3.03 (s, CH_3), 3.14 (m, 5'-H und CH_3), 3.90 (m, 4'-H), 4.33 (m, 3'-H), 5.34 (d, 3'-OH, J = 4.3 Hz), 6.34 (d, 6-H, J = 3.5 Hz), 6.49 (pt, 1'-H, J = 6.8 Hz), 6.90 (d, 5-H, J = 3.5 Hz), 8.58 (s, $\text{NH}=\text{C}$), 11.07 (s, NH).

15

$\text{C}_{35}\text{H}_{37}\text{N}_5\text{O}_6$ (623.7)

Ber. C 67.40 H 5.98 N 11.23

Gef. C 67.31 H 6.00 N 11.17

20

c) 2-[(Dimethylamino)methylen]amino]-7-desaza-2'-desoxy-3'-O-phenoxythiocarbonyl-5'-O-(4,4'-dimethoxytriphenylmethyl)-9- β -D-ribofuranosyl-purin-6-on

900 mg (1.4 mmol) der Verbindung aus 2b), gelöst in 15 ml trockenem CH_2Cl_2 , werden mit 340 mg (2.8 mmol) p-Di-methylaminopyridin und 250 μl (1.8 mmol) Phenoxythiocarbonylchlorid versetzt und 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Lösung wird im Vakuum eingedampft und der Rückstand an Kieselgel 60 H (Säule 20 \times 4 cm, $\text{CHCl}_3/\text{Aceton}$ (7:3), $\text{CHCl}_3/\text{Aceton}$ (6:4)) chromatographiert. Der durch Eindampfen der Hauptzone erhaltene Rückstand wird in wenig CH_2Cl_2 auffenommen und durch Eintropfen in n-Hexan/Ether (1:1) werden 980 mg (90 %) der gewünschten farblosen, amorphen Verbindung gefällt.-

30 DC (Kieselgel, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Methanol}$ (95:5)): R_F = 0.5.-UV (MeOH): λ_{max} = 235, 277 (Sch.), 283, 312 nm (ϵ = 41300, 11400, 12600, 17000).-

$^1\text{H-NMR}$ ($[\text{D}_6]\text{DMSO}$): δ = 2.73 (m, 2'-H_b), 2.97 (m, 2'-H_a), 3.01, 3.10 (s, 2 CH_3), 3.37 (m, 5'-H), 4.33 (m, 4'-H), 5.90 (m, 3'-H), 6.40 (d, 6-H, J = 3.5 Hz), 6.55 (pt, 1'-H) < 6.98 (d, 5-H, J = 3.5 Hz), 8.58 (s, $\text{CH}=\text{N}$), 11.30 (s, NH).

35

$\text{C}_{42}\text{H}_{41}\text{N}_5\text{O}_7\text{S}$ (759.9)

Ber. C 66.39 H 5.44 N 9.22 S 4.22

Gef. C 66.49 H 5.55 N 9.25 S 4.29

40

d) 2-[(Dimethylamino)methylen]amino]-7-desaza-2',3'-didesoxy-5'-O-(4,4'-dimethoxytriphenylmethyl)-9- β -D-ribofuranosyl-purin-6-on

500 mg (0.7 mmol) der Verbindung aus 2c), gelöst in 20 ml frisch destilliertem Toluol, werden mit 25 mg (0.15 mmol) 2,2'-Azobis-(2-methylpropionsäurenitril) und 500 μl (1.9 mmol) Tributylzinnhydrid versetzt und bei 80° C unter Argon 16 Stunden gerührt. Anschließend wird die Reaktionsmischung im Ölumpenvakuum eingedampft und der Rückstand an Kieselgel 60 H (Säule 20 \times 4 cm, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Aceton}$ (9:1), $\text{CHCl}_3/\text{Aceton}$ (7:3), $\text{CHCl}_3/\text{Aceton}$ (6:4)) chromatographiert. Der durch Einengen der Hauptfraktion erhaltene Rückstand wird in wenig Dichlormethan gelöst und durch Eintropfen in n-Hexan/Ether gefällt, man erhält 320 mg (80 %) der gewünschten farblosen, amorphen Verbindung.

DC (Kieselgel, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Methanol}$ (95:5)): R_F = 0.3.-

UV (MeOH): λ_{max} = 236, 277 (Sch.), 284, 312 nm (ϵ = 37200, 12000, 13500, 18000).-

$^1\text{H-NMR}$ ($[\text{D}_6]\text{DMSO}$): δ = 2.02 (m, 3'-H), 2.20, 2.33 (m, 2'-H_a und 2'-H_b), 3.02, 3.13 (s, 2 CH_3), 3.08 (m, 5'-H), 4.17 (m, 4'-H), 6.31 (d, 6-H, J = 3.5 Hz), 6.38 (m, 1'-H), 6.92 (d, 5-H, J = 3.5 Hz), 8.61 (s, $\text{CH}=\text{N}$),

55 11.03 (s, NH).

$C_{35}H_{37}N_5O_7$ (607.7)
 Ber. C 69.18 H 6.14 N 11.52
 Gef. C 69.23 H 6.24 N 11.61

5

a) 2-[(Dimethylamino)methylen]amino]-7-desaza-2',3'-didesoxy-9- β -D-ribofuranosyl-purin-6-on

130 mg (0.21 mmol) der Verbindung aus 2d) werden in 5 ml 80 %iger Essigsäure gelöst und 15 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend dampft man die Essigsäure im Ölumpenvakuum ab und chromatographiert den Rückstand an Kieselgel 60 H (Säule 20 x 2 cm, CH_2Cl_2 /Methanol (95:5)). Der durch Einengen der Hauptfraktion erhaltene Rückstand wird durch wiederholtes Abdampfen mit Aceton aufgeschäumt, man erhält 43 mg (67 %) der gewünschten farblosen, amorphen Verbindung.-
 DC (Kieselgel, CH_2Cl_2 /Methanol (9:1): R_F = 0.5.-
 UV (MeOH): λ_{max} = 239, 282 (Sch.), 311 nm (ϵ = 17400, 10500, 16900).-
¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ = 2.06, 2.32 (m, 2'-H und 3'-H), 3.01, 3.14 (s, 2 CH₃), 3.51 (m, 5'-H), 4.00 (m, 4'-H), 4.87 (t, 5'-OH), 6.33 (m, 1'-H und 6-H, J = 3.3 Hz), 7.05 (d, 5-H, J = 3.3 Hz), 8.59 (s, CH=N), 11.02 (s, NH).
 20 $C_{14}H_{19}N_5O_3$ (305.3)
 Ber. C 55.07 H 6.27 N 22.94
 Gef. C 55.23 H 6.41 N 22.75

25 Beispiel 3

2-Amino-6-methoxy-7-desaza-2',3'-didesoxy-9- β -D-ribofuranosyl-purin

a) 2-Amino-6-methoxy-7-desaza-2',desoxy-9- β -D-ribofuranosyl-purin
 30 543 mg (10 mmol) fein gepulvertes Kaliumhydroxid und 68 mg (0.2 mmol) Tetrabutylammoniumhydrogensulfat in 30 ml absolutem Dichlormethan werden 15 Minuten unter N₂-Atmosphäre bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird mit 330 mg (2 mmol) 2-Amino-6-methoxy-7-desaza-purin (2-Amino-4-methoxy-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin) versetzt und weitere 30 Minuten gerührt. Nach Zugabe von 884 mg (2,2 mmol) 35 2-Desoxy-3,5-di-O-p-toluoxy- β -D-erythro-pentofuranosylchlorid lässt man noch weitere 3 Minuten röhren. Man saugt unlösliche Bestandteile ab, wäscht mit wenig Dichlormethan und engt das Filtrat auf etwa 10 ml ein. Nach Versetzen mit 3 ml 1M-Natriummethoxid in Methanol lässt man 3 Stunden bei Raumtemperatur röhren. Nach Neutralisation mit Essigsäure wird das Lösungsmittel abgezogen, der Rückstand in heißem Wasser aufgenommen, filtriert und das Filtrat an einer Dowex-(1 x 2 OH-Form, 30 x 2 cm)-Ionenaustrauschersäule 40 chromatographiert (Wasser/Methanol 9:1). Nach Abziehen des Lösungsmittels und Umkristallisation aus Wasser erhält man aus den Hauptzonen 260 mg (63 %) farblose Kristalle.
 Schmp. 152 - 154° C.
 DC (Kieselgel, CH_2Cl_2 /MeOH 9:1) R_F = 0.7
 UV (methanol) λ_{max} = 225, 259, 285 (ϵ = 24900, 3600, 7600). ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ = 6.27 (1H, d, J = 3.7 Hz), 6.42 (1H, dd, J_{1'}, 2'a = 8.4 Hz, J_{1'}, 2'b = 5.9 Hz), 7.10 (1H, d, J = 3.7 Hz) ppm.
¹³C-NMR ([D₆]DMSO): δ = 52.49 (OCH₃), 82.37 (C=1), 98.85 (C-5), 119.45 (C-6) ppm.

55

b)
 55 Die nach a) erhaltene Verbindung 2-Amino-6-methoxy-7-desaza-2'-desoxy-9- β -D-ribofuranosyl-purin wird wie in Beispiel 1c) beschrieben, zu 2-Amino-6-methoxy-7-desaza-2',3'-didesoxy-9- β -D-ribofuranosyl-purin desoxigeniert.

55

Beispiel 4

2-Amino-6-chlor-7-desaza-2',3'-didesoxy-9- β -D-ribofuranosyl-purin

a)

Die Verbindung wird nach Acetylierung von 2-Amino-7-desaza-2',3'-didesoxy-9- β -D-ribofuranosyl-purin-6-on (hergestellt nach Beispiel 1d) nach der in Liebigs Ann. Chem. 1987, 15 - 19 beschriebenen Methode durch Halogenierung hergestellt.

b)

Das resultierende Rohgemisch wird zur Entfernung der Acetylschutzgruppe 3 Stunden mit methanolischer Ammoniaklösung bei Raumtemperatur stehengelassen, bis zur Trockne eingeengt und anschließend auf Kieselgel mit dem Laufmittel Chloroform/Methanol chromatographiert. Nach Vereinigen der Hauptfraktionen und Eindampfen wird aus H₂O kristallisiert.

UV (Methanol): $\lambda_{\text{max}} = 235, 258, 316$ ($\epsilon = 27800, 4300, 5800$)

15

C₁₁H₁₃N₄O₂Cl (268.7):

Ber. C 49.1 H 4.8 N 20.8 Cl 13.0

Gef. C 49.3 H 4.85 N 20.7 Cl 13.1

20

Beispiel 5

2-Amino-7-desaza-2',3'-didesoxy-9- β -D-ribofuranosyl-purin

25 268 mg (1 mmol) 2-Amino-6-chlor-7-desaza-2',3'-didesoxy-9- β -D-ribofuranosyl-purin werden in 25 ml 70 %igem, wässrigen Methanol gelöst, zu einer Suspension von 30 mg vorhydriertem Pd/C (10 %ig) in 25 ml 70 %igem wässrigem Methanol gegeben und bis zur beendeten H₂-Aufnahme hydriert. Man zieht das Lösungsmittel ab und kristallisiert aus Methanol. Ausbeute 180 mg (77 %).

30

C₁₁H₁₄N₄O₂ (234.3)

Ber. C 56.4 H 6.0 N 23.9

Gef. C 56.3 H 6.0 N 23.7

UV (Methanol): $\lambda_{\text{max}} = 234, 256, 314$ nm ($\epsilon = 30.600, 4100, 5200$)

35

Beispiel 6

2-Amino-6-mercaptop-7-desaza-2',3'-didesoxy-9- β -D-ribofuranosyl-purin

40

536 mg (2 mmol) 2-Amino-6-chlor-7-desaza-2',3'-didesoxy-9- β -D-ribofuranosyl-purin und 1,5 g (20 mmol) Thioharnstoff werden in 30 ml Ethanol suspendiert und während ca. 15 Stunden am Rückfluß erhitzt. Danach destilliert man das Lösungsmittel ab, nimmt den Rückstand in etwa 25 ml Methanol auf und chromatographiert an Kieselgel 60 H (Säule 20 \times 3 cm, CH₂Cl₂/MeOH 9:1). Durch Eindampfen der Hauptfraktion und Kristallisation aus Methanol/H₂O erhält man 230 mg (43 %) der Thioverbindung.

C₁₁H₁₄N₄O₂S (266.3)

Ber. C 49.6 H 5.3 N 21.0

Gef. C 49.4 H 5.4 N 21.1

50

UV (Methanol): $\lambda_{\text{max}} = 235, 271, 345$ nm ($\epsilon = 17600, 11700, 18700$)

¹H-NMR ([D₆]DMSO): $\delta = 1.9$ (m, 3'-H), 2.1 (m, 2'-H_b), 2.34 (m, 2'-H_a), 3.50 (m, 5'-H), 3.97 (m, 4'-H), 4.86 (t, 5'-OH), 6.12 (m, 1'-H), 6.24 (m, NH₂ und 8-H), 6.92 (d, 7-H), 11.1 (s, NH)

55

Beispiel 7

2,6-Diamino-7-desaza-2',3'-didesoxy-9- β -D-ribofuranosyl-purin

268 mg (1 mmol) 2-Amino-6-chlor-7-desaza-2',3'-didesoxy-9- β -D-ribofuranosyl-purin werden mit 40 ml wässriger, konzentrierter Ammoniaklösung versetzt und 60 Stunden bei 65° C im Wasserbad gut verschlossen erwärmt. Nach Abdampfen des Lösungsmittels wird an einer Kieselgel-Säule chromatographiert, zuerst mit CH_2Cl_2 /MeOH (9:1) (Ausgangsmaterial), dann mit CHCl_3 /Methanol (4:1). Nach Kristallisation aus Wasser erhält man 120 mg (48 %) der Diaminoverbindung.

$\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{N}_5\text{O}_2$ (249.3)
 Ber. C 53.0 H 6.0 N 28.1
 Gef. C 53.15 H 5.9 N 28.2

UV (Methanol): $\lambda_{\text{max}} = 264, 284$ nm ($\epsilon = 9800, 8000$)
 15 $^1\text{H-NMR}$ ($[\text{D}_6]$ DMSO): $\delta = 1.9$ (m, 3'-H), 2.1, 2.4 (2 m, 2'-H_{a, b}), 3.4 (m, 5'-H), 3.8 (m, 4'-H), 4.8 (t, 5'-OH), 5.6 (s, NH₂), 6.2 (dd, 1'-H), 6.3 (d, 7-H), 6.7 (s, NH₂), 6.9 (d, 8-H)

Beispiel 8

20 2-Methylthio-6-methoxy-7-desaza-2',3'-didesoxy-9- β -D-ribofuranosyl-purin

a) 2-Methylthio-6-methoxy-7-desaza-2'-desoxy-9- β -D-ribofuranosyl-purin

25 500 mg (2.56 mmol) 4-Methoxy-2-methylthio-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin und 400 mg (1.75 mmol) Benzyltriethylammoniumchlorid, gelöst in 20 ml Dichlormethan mit 20 ml 50 %iger Natronlauge als Gegenphase werden mit dem Vibromischer kurz durchgemischt. Man versetzt mit 1.2 g (3.1 mmol) 2-Desoxy-3,5-di-O-(p-toluoyl)- β -D-erythro-pentofuranosylchlorid in wenig Dichlormethan und setzt das Vibromischen 30 Minuten fort. Die organische Phase wird abgetrennt und die wässrige mit Dichlormethan 30 gegengeschüttelt. Die vereinigten organischen Extrakte werden mit Wasser gewaschen und mit Natriumsulfat getrocknet. Nach Filtration wird eingedampft und der Rückstand in 100 ml 1 M Natriummethanolat in Methanol gelöst. Man lässt ca. 12 Stunden bei Raumtemperatur röhren, dampft ein, nimmt in Wasser auf und adsorbiert an einer Dowex 1-X2-Ionenaustrauschersäule (30 x 3 cm, OH⁻-Form. Elution mit Wasser-Methanol (1:1) führt zu einer Hauptzone. Nach dem Verdampfen des Lösungsmittels wird aus Wasser umkristallisiert: Ausbeute 321 mg (40 %) farblose Nadeln mit Schmp. 118° C. - DC (Kieselgel/ CH_2Cl_2 /Aceton (8:2)) $R_F = 0.26$. - UV (Methanol): $\lambda_{\text{max}} = 283, 236$ nm ($\epsilon = 13000, 155500$). $^1\text{H-NMR}$ ($[\text{D}_6]$ DMSO): $\delta = 2.20$ (m, 2'H), 2.40 (m, 2'-H), 2.56 (s, CH₃S), 3.50 (m, 5'-H₂), 3.81 (m, 4'-H), 4.01 (s, CH₃O), 4.35 (m, 3'-H), 4.90 (t, 5'-OH, $J = 5$ Hz), 5.29 (d, 3'-OH, $J = 4$ Hz), 6.48 (d, 5-H, $J = 4$ Hz), 6.55 (t, 1'-H, $J = 5$ Hz), 7.47 (d, 6-H, $J = 4$ Hz).

40 $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$ (311.4)
 Ber. C 50.15 H 5.50 N 13.50 S 10.30
 Gef. C 50.28 H 5.47 N 13.56 S 10.31

45 b) 2-Methylthio-6-methoxy-7-desaza-2',3'-didesoxy-9- β -D-ribofuranosyl-purin

Wird durch Deoxygenierung der nach a) erhaltenen 2'-Desoxy-Verbindung wie unter Beispiel 1c) beschrieben hergestellt.

50 UV (Methanol): $\lambda_{\text{max}} = 283, 236$ nm ($\epsilon = 1300, 15500$)

$\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ (295.4)
 Ber. C 52.8 H 5.75 N 14.2
 55 Gef. C 52.6 H 5.70 N 14.2

Beispiel 9

6-Methoxy-7-desaza-2',3'-didesoxy-9- β -D-ribofuranosyl-purina) 6-Methoxy-7-desaza-2'-desoxy-9- β -D-ribofuranosyl-purin

5 Die Synthese der Verbindung erfolgt wie in Liebigs Ann. Chem. 1985, 1360 - 1366 beschrieben.

b)

10 Das Didesoxy-Derivat kann durch Deoxygenierung der Verbindung aus 9a) wie in Beispiel 1c) beschrieben erhalten werden.

Ein alternativer Weg besteht in der Engtschwefelung von 2-Methylthio-6-methoxy-7-desaza-2',3'-didesoxy-9- β -D-ribofuranosyl-purin aus Beispiel 8 ebenfalls nach Liebigs Ann. Chem. 1985, 1360 - 1366.15 DC (CH₂Cl₂/MeOH 9:1): R_f = 0.8UV(MeOH): λ_{max} = 261 nm (log(ε) = 3.86).1H-NMR (DMSO-d₆): δ = 2.04 (m, 3'-H); 2.24 (m, 2'-H_b); 2.40 (m, 2'-H_a); 3.55 (m, 5'-H); 4.04 (s, OCH₃); 4.07 (m, 4'-H); 4.93 (t, J = 5.5 Hz, 5'-OH); 6.47 (dd, J = 4.4 und 6.8 Hz, 1'-H); 6.55 (d, J = 3.7 Hz, 5-H); 7.66 (d, J = 3.7 Hz, 6-H); 8.42 (s, 2-H).20 C₁₂H₁₅N₃O₃ (249.3)

Ber. C 57.8 H 6.0 N 16.8

Gef. C 57.8 H 6.05 N 16.65

Eine weitere Möglichkeit der Herstellung dieser Verbindung ist in Beispiel 24 i) beschrieben.

25

Beispiel 107-Desaza-2',3'-didesoxy-9- β -D-ribofuranosyl-purin-6-on

30 Die Herstellung der Verbindung erfolgt über die 2'-Desoxy-Verbindung wie in Liebigs Ann. Chem. 1985, 312 - 320 beschrieben und anschließender Deoxygenierung wie unter Beispiel 1c).

UV (Methanol): λ_{max} = 258, 280 nm (Schulter), (ε = 9200, 6400)DC (CH₂Cl₂/MeOH 9:1): R_f = 0.535 1H-NMR (DMSO-d₆): δ = 2.00 (m, 3'-H); 2.16 (m, 2'-H_b); 2.37 (m, 2'-H_a); 3.49 (dd, J = 4.9 und 11.6 Hz, 5'-H); 3.58 (dd, J = 4.2 und 11.6 Hz, 5'-H); 4.05 (m, 4'-H); 6.33 (dd, J = 4.2 und 6.9 Hz, 1'-H); 6.50 (d, J = 3.5 Hz, 5-H); 7.36 (d, J = 3.5 Hz, 6-H); 7.90 (s, 2-H).C₁₁H₁₃N₃O₃ (235.2)

Ber. C 56.1 H 5.5 N 17.8

40 Gef. C 56.0 H 5.3 N 18.0

Eine weitere Möglichkeit der Herstellung dieser Verbindung ist in Beispiel 24 j) beschrieben.

45

Beispiel 117-Desaza-2',3'-didesoxy-9- β -D-ribofuranosyl purin-2,6-dion

Synthese erfolgt über die 2'-Desoxy-Verbindung wie in Liebigs Ann. Chem. 1985, 312 - 320 beschrieben und anschließender Deoxygenierung wie unter Beispiel 1c).

50

UV (Phosphatpuffer, pH = 7.0): λ_{max} = 251, 280 nm (ε = 10500, 7400)C₁₁H₁₃N₃O₄ (251.4)

Ber. C 52.5 H 5.2 N 16.7

55 Gef. C 52.3 H 5.1 N 16.5

Beispiel 12

2,6-Dimethoxy-7-desaza-2',3'-didesoxy-9- β -D-ribofuranosyl-purin

Das Derivat wurde durch Phasentransferglycosylierung des entsprechenden Purins und anschließender Deoxygenierung wie unter Beispiel 1c) beschrieben, synthetisiert.

5 UV (Methanol): $\lambda_{\text{max}} = 257, 271 \text{ nm} (\epsilon = 7300, 7400)$

$\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_4$ (279.3)
Ber. C 55.85 H 6.1 N 15.0

10 Gef. C 55.7 H 6.1 N 15.1

Beispiel 1315 6-Amino-7-desaza-2',3'-didesoxy-9- β -D-ribofuranosyl-purin-2-on

Die Verbindung wurde nach J. Chem. Soc., Perkin Trans. II 1986, 525 - 530, durch Phasentransfer-Glykosylierung von 2-Methoxy-6-amino-7-desaza-purin, anschließender Demethylierung und letzlicher Deoxygenierung analog Beispiel 1c) erhalten.

20 UV (Methanol): $\lambda_{\text{max}} 255, 305 \text{ nm} (\epsilon = 7600, 7200)$

$\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_3$ (250.2)
Ber. C 52.7 H 5.6 N 22.4

25 Gef. C 52.75 H 5.5 N 22.3

Beispiel 1430 2-Amino-7-desaza-7-methyl-2',3'-didesoxy-9- β -D-ribofuranosyl-purin-6-on

Die Verbindung wurde über das in Liebigs Ann. Chem. 1984, 708 - 721 beschriebene 2'-Desoxy-nucleosid mit nachfolgender Deoxygenierung wie in Beispiel 1c) beschrieben, synthetisiert.

35 UV (Methanol): $\lambda_{\text{max}} = 224, 264, 285 \text{ nm} (\text{Schulter}) (\epsilon = 22500, 10500, 6500)$

$\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_3$ (264.3)
Ber. C 54.5 H 6.05 N 21.2
Gef. C 54.3 H 6.1 N 21.1

40

Beispiel 1545 2-Amino-7-desaza-2'-3'-didesoxy-3'-azido-9- β -D-ribofuranosyl-purin-6-on

Die Verbindung wurde durch Glycosylierung von 2-Amino-7-desaza-purin-6-on mit dem nach Byatkina/Azhayev (Synthesis 1984, 961 - 963) hergestellten Azido-Zucker hergestellt.

UV (Methanol): $\lambda_{\text{max}} = 261, 281 \text{ nm} (\text{Schulter}) (\epsilon = 13300, 7800)$

50 $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{N}_7\text{O}_3$ (291.3)
Ber. C 45.3 H 4.45 N 33.65
Gef. C 45.4 H 4.3 N 33.4

55

Beispiel 16

3,7-Didesaza-2',3'-dideoxy-3'-azido-9- β -D-ribofuranosyl-purin

Die Verbindung wurde durch Ribosidierung von 3,7-Didesaza-purin mit dem nach Byatkina/Azhayev (Synthesis 1984, 961 - 963) herstellten Azido-Zucker präpariert.

5 UV (Methanol): λ_{max} 224, 274 nm

C₁₂H₁₃N₅O₂ (259.2)
Ber. C 55.55 H 5.0 N 27.0

10 Gef. C 55.4 H 5.1 N 26.8

Beispiel 1715 6-Amino-8-aza-7-desaza-2',3'-dideoxy-9- β -D-ribofuranosyl-purin

(4-Amino-1-(2'-desoxy- β -D-erythro-pentofuranosyl)-1H-pyrazolo-[3,4-d]pyrimidin)

20 a) 4-Benzoylamino-1-(2'-desoxy-9- β -D-erythro-pentofuranosyl)-5'-O-(4,4'-dimethoxytrifenylmethyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin

6-Amino-8-aza-7-desaza-2'-desoxy- β -D-ribofuranosyl-purin wurde hergestellt, wie in Helv. Chim. Acta 68, 563 - 570 (1985) beschrieben. Die Benzoylierung der 4-Aminogruppe und die anschließende Einführung der Dimethoxytritylschutzgruppe wurde analog zu bekannten Methoden durchgeführt.

25

b) 4-Benzoylamino-1-(2'-desoxy- β -D-erythro-pentofuranosyl)-5'-O-(4,4'-dimethoxytrifenylmethyl)-3'-O-phenoxythiocarbonyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin

30 200 mg (0.3 mmol) des Produkts aus Beispiel 17 a) wurden in 4 ml Acetonitril mit 82 μ l (0.6 mmol) Phenylchlorothiocarbonat bei Raumtemperatur 16 Stunden lang in Anwesenheit von 90 mg (0,75 mmol) 4-(Dimethylamino)-pyridin umgesetzt. Nach chromatographischer Reinigung (Kieselgel, Dichlormethan/Ethylacetat 95:5) wurden 150 mg (63 %) des Produkts isoliert.

35 DC (Kieselgel, CH₂Cl₂/Ethylacetat, 95:5): R_f = 0.4.

¹H-NMR ([D₆]DMSO) : δ = 3.26 (m, 5'-H), 3.69 (s, 2 \times OCH₃), 4.45 (m, 4'-H), 5.98 (m, 3'-H), 8.45 (s, 3-H), 8.78 (s, 6-H), 11.72 (s, NH).

40 c) 4-Benzoylamino-1-(2',3'-didesoxy-9- β -D-glycero-pentofuranosyl)-5'-O-(4,4'-dimethoxytrifenylmethyl)-1H-pyrazolo-[3,4-d]pyrimidine

200 mg (0.25 mmol) des Produkts aus Beispiel 17 b) wurden nach Barton in 7 ml Toluol mit 150 μ l (0.55 mmol) Tri-N-butylstannan und 15 mg 2,2'-azobis(2-methylpropionitril) während einer Stunde bei 80 °C 45 unter Argon desoxigeniert. Nach Chromatographie (Kieselgel, Dichlormethan/Ethylacetat 95:5) erhielt man 120 mg (75 %) des Produkts (farblos, amorph).

DC (Kieselgel, CH₂Cl₂/Ethylacetat, 95:5) : R_f = 3.0.

¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ = 2.16 (m, 3'-H), 2.49 (m, 2'-H), 2.99 (m, 5'-H), 3.65, 3.68 (2s, 2 \times OCH₃), 4.32 (m, 4'-H), 6.69 (m, 1'-H), 8.41 (s, 3-H), 8.80 (s, 6-H), 11.66 (s, NH).

d) 6-Amino-8-aza-7-desaza-2',3'-dideoxy-9- β -D-ribofuranosyl-purin

55

(4-Amino-1-(2',3'-didesoxy- β -D-glycero-pentofuranosyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin)

a) 300 mg (0.47 mmol) des Produkts aus Beispiel 17 c) wurden in 40 ml mit Ammoniak gesättigtem Methanol bei 60 °C während 4 Stunden behandelt und zur Trockne eingedampft. Man erhält 200 mg (81 %) 4-Amino-1-(2',3'-didesoxy- β -D-glyceropentofuranosyl)-5'-O-(4,4'-dimethoxytriphenylmethyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin als farblosen Schaum nach Chromatographie an Kieselgel (Dichlormethan/Aceton 7:3).

10 DC (Kieselgel, CH₂Cl₂/Aceton, 8:2): R_f = 0.25.
¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ = 2.16 (m, 3'-H), 2.45 (m, 2'-H), 2.99 (m, 5'-H), 3.69, 3.70 (2s, 2 \times OCH₃), 4.25 (m, 4'-H), 6.52 (m, 1'-H), 7.74 (s, NH₂), 8.06 (s, 3-H), 8.24 (s, 6-H).

15 b) 110 mg (0.2 mmol) des Produkts wurden mit 10 ml 80 %iger Essigsäure bei Raumtemperatur 20 Minuten lang gerührt. Nach Chromatographie (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol 9:1) erhielt man das gewünschte Produkt kristallin. Nachfolgende Umkristallisation aus Isopropanol/Cyclohexan ergab 40 mg (85 %) des Produkts als farblosen Feststoff.

18 UV (MeOH): λ_{max} = 260, 275 nm (ϵ = 9000, 10200)

C₁₀H₁₃N₅O₂ (235,25):

Ber: C 51.06 H 5.57 N 29.77

Gef: C 50.96 H 5.65 N 29.80

20 ¹³C-NMR ([D₆]DMSO): δ = 133 (C-8), 100.3 (C-5), 158.1 (C-6), 156.1 (C-2), 153.6 (C-4), 84.4 (C-1'), 30.4 (C-2'), 27.4 (C-3'), 81.7 (C-4'), 64.3 (C-5')

DC (Kieselgel, CH₂Cl₂/Methanol, 9:1): R_f = 0.4. - UV (MeOH): λ_{max} = 260, 275 nm (ϵ = 9000, 10200).

¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ = 2.11 (m, 3'-H), 2.40 (m, 2'-H), 3.36 (m, 1'-H), 4.08 (m, 4'-H), 4.75 (m, 5'-OH), 6.45 (m, 1'-H), 7.75 (s, NH₂), 8.14 (s, 3-H), 8.18 (s, 6-H).

25

Beispiel 18

a) 4,6-Dichlor-1-(2'-desoxy-3',5'-di-O-p-toloyl- β -D-erythropento-furanosyl)-1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin

30 Eine Lösung von 300 mg (1.6 mmol) 4,6-Dichloro-1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin in trockenem Acetonitril (75 ml), die 450 mg (8.0 mmol) Kaliumhydroxid und 30 mg (0.1 mmol) Tris-[2-(2-methoxyethoxy)ethyl]amin enthält, wurde bei Raumtemperatur unter Stickstoff 30 Minuten lang gerührt. Unter Rühren wurden 625 mg (1.6 mmol) α -Chlor-2-desoxy-3,5-di-O-p-toloyl-D-erythropentofuranose zugegeben und weitere 15 Minuten 35 gerührt. Unlösliches Material wurde abfiltriert. Das Filtrat wurde im Vakuum eingeengt. Der ölige Rückstand wurde an Kieselgel (Säule 17 \times 4 cm, Elutionsmittel Dichlormethan-Ethylacetat (97:3)) chromatographiert. Man erhielt 762 mg (90 %) des farblosen amorphen Produktes.

40 ¹H-NMR (Me₂SO-d₆): δ = 2.37 und 2.41 (2s, 2 CH₃), 2.77 (m, H-2's), 2.94 (m, H-2'), 4.57 (m, H-4';H-5'), 5.68 (m, H-3'), 6.66 (pt, H-1'), 6.71 (d, J = 3.5 Hz, H-3), 8.00 (s, H-7).

¹³C-NMR (Me₂SO-d₆): δ = 36.8 (C-2'), 64.2 (C-5'), 74.9 (C-3'), 81.7 (C-1), 85.6 (C-4'), 102.0 (C-3), 106.1 (C-7), 123.1 (C-3a), 129.7 (C-2), 140.0 (C-6), 140.6 (C-4), 142.4 (C-7a).

45 b) 4,6-Dichlor-1-(2'-desoxy- β -D-erythro-pentofuranosyl)-1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin

50 500 mg (0.93 mmol) der Verbindung aus Beispiel 18 a) wurden in 30 ml methanolischem Ammoniak gelöst und bei 50 °C 12 Stunden lang gerührt. Die Lösung wurde zur Trockne eingeengt, der feste Rückstand an Kieselgel 60H (2 g) adsorbiert und auf eine Kieselgelsäule (14 \times 4 cm, Elutionsmittel Chloroform/Methanol (9:1)) aufgegeben. Aus der Hauptfraktion wurde das Produkt als ein farbloses Öl isoliert, welches aus wässrigem Ethanol in farblosen Nadeln kristallisierte.

Ausbeute: 101 mg (72 %), Schmp 180 °C
¹H-NMR (Me₂SO-d₆): δ = 2.28 (m, H-2's), 2.43 (m, H-2'a), 3.56 (m, H=5'), 3.85 (m, H-4'), 4.38 (m, H-3), 5.02 (t, J = 5.2 Hz, 5'-OH), 5.34 (d, J = 4.1 Hz, 3'-OH), 6.42 (pt, H-1'), 6.67 (d, J = 3.4 Hz, H-3), 7.89 (d, J = 3.4 Hz, H-2), 7.96 (s, H-7).
¹³C-NMR (Me₂SO-d₆): δ = 40.6 (C-2'), 61.5 (C-5'), 70.5 (C-3'), 85.5 (C-1), 87.6 (C-4'), 101.3 (C-3), 106.1 (C-7), 123.1 (C-3a), 129.7 (C-2), 139.7 (C-6), 140.4 (C-4), 142.0 (C-7a).

c) 4-Amino-6-chlor-1-(2'-desoxy- β -D-erythro-pentofuranosyl)-1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin

460 mg (1.52 mmol) der Verbindung aus Beispiel 18 b) wurden in 6 ml trockenem Hydrazin gelöst und auf 80 °C 60 Minuten lang erhitzt. Das Hydrazin wurde im Vakuum entfernt und der ölige Rückstand 5 zweimal mit je 10 ml Ethanol eingeeengt. Der Rückstand wurde in 40 ml wässrigem Ethanol gelöst. Dann wurden 2 g Raney-Nickel-Katalysator zugegeben und die Mischung für zwei Stunden unter Rühren zum Sieden erhitzt. Der Katalysator wurde abfiltriert und gründlich mit heißem wässrigem Ethanol gewaschen.

Das Filtrat wurde zur Trockne eingeeengt, der Rückstand in Methanol gelöst, an 2 g Kieselgel adsorbiert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Dieses Kieselgel wurde in Chloroform/Methanol (9:1) 10 suspendiert und auf eine Kieselgelsäule (6 x 3 cm) aufgegeben. Elution mit Chloroform/Methanol (9:1) ergab einen farblosen Sirup, aus welchem durch Kristallisation aus Methanol das Produkt in kleinen, farblosen Kristallen mit dem Schmelzpunkt 232 °C erhalten werden konnte.

Ausbeute: 207 mg, 48 %

15 DC (Chloroform/Methanol (9:1)): R_f = 0.2; UV (Methanol) λ_{max} = 277 nm (ϵ = 14800), 285 nm (ϵ = 13800); 1 H-NMR (Me₂SO-d₆): δ = 2.20 (m, H-2'm), 2.40 (m, H-2'a), 3.51 (m, H-5), 3.78 (m, H-4'), 4.32 (m, H-3'), 4.89 (t, J = 5 Hz, 5'-OH), 5.26 (d, J = 4 Hz, 3'-OH), 6.19 (pt. H-1'), 6.55 (s, NH₂), 6.64 (d, J = 3 Hz, H-3), 6.83 (s, H-7), 7.36 (d, J = 3 Hz, H-2).

16 13 C-NMR (Me₂SO-d₆): δ = 40 (C-2'), 61.8 (C-5'), 70.6 (C-3'), 84.7 (C-1'), 87.2 (C-4'), 95.1 (C-7), 101.6 (C-3), 109.6 (C-3a), 123.5 (C-2), 141.0 (C-6), 141.4 (C-7a), 152.9 (C-4).

17 $C_{12}H_{14}ClN_3O_3L$

ber. C, 50.80; H, 4.97; N, 14.81; Cl. 12.50 %
gef. C, 50.91; H, 5.05; N, 14.75; Cl. 12.53 %

25

d) 4-Amino-1-(2'-desoxy- β -D-erythro-pentofuranosyl)-1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin

Eine Lösung von 200 mg (0.7 mmol) der Verbindung aus Beispiel 18 c) in Methanol (30 ml), das 0.4 ml mit Ammoniak gesättigtem Methanol enthält, wurde in Gegenwart von Palladium-Tierkohle (50 mg, 10 % 30 Pd) bei Raumtemperatur 30 Stunden lang hydriert. Der Katalysator wurde abfiltriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Reinigung durch Flashchromatographie (Säule 4 x 4 cm, Elutionsmittel Chloroform/Methanol/Triethylamin (7:3:2)) und Kristallisation aus Methanol ergaben 70 mg (40 %) des Produktes als farblose Kristalle vom Schmelzpunkt 205 °C.

31 DC (Laufmittel Chloroform/Methanol/Triethylamin (7:3:2) v/v/v): R_f = 0.4; UV (Methanol) λ_{max} = 271 nm (ϵ = 12800); 1 H-NMR (Me₂SO-d₆): δ = 2.20 (m, H-2'-b), 2.42 (m, H-2'a), 3.51 (m, H-5'), 3.80 (m, H-4'), 4.32 (m, H-3'), 4.91 (m, 5'-OH), 5.32 (m, 3'-OH), 6.08 (s, NH₂), 6.23 (pt. H-1'), 6.65 (d, J = 3 Hz, H-3), 6.75 (d, J = 6 Hz, H-7), 7.35 (d, J = 3 Hz, H-2), 7.55 (d, J = 6 Hz, H-6).

32 13 C-NMR (Me₂SO-d₆): δ = 39.8 (C-2'), 62.0 (C-5'), 70.8 (C-3'), 84.5 (C-1'), 87.1 (C-4'), 96.9 (C-7), 101.5 (C-3), 110.7 (C-3a), 122.5 (C-2), 139.7 (C-6), 140.0 (C-7a), 153.7 (C-4).

33 $C_{12}H_{15}N_3O_3$:

ber. C, 57.82; H, 6.07; N, 16.86 %
gef. C, 57.97; H, 6.12; N, 16.74 %

46 Beispiel 19a) 6-Chlor-1-(2'-desoxy- β -D-erythro-pentofuranosyl)-1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-4-on

Eine Lösung von 400 mg (1.32 mmol) der Verbindung aus Beispiel 18 b) in 2 N wässriger Natronlauge 50 (mit geringen Mengen von 1,4-Dioxan) wurde 30 Stunden zum Sieden erhitzt. Die Reaktionsmischung wurde mit 2 N Salzsäure neutralisiert, filtriert und dann auf eine Amberlite-XAD-4-Säule (17 x 2 cm) aufgegeben. Anorganische Salze wurden durch Waschen mit Wasser entfernt. Das Produkt wurde mit Methanol eluiert. Kristallisation aus Wasser ergab 158 mg (42 %) farblose Kristalle. Schmelzpunkt 242 - 243 °C. DC (Chloroform/Methanol (8:2)):

55 R_f = 0.5 -UV (Methanol): λ_{max} = 270 nm (ϵ = 11100), 292 nm (ϵ = 9300); 1 H-NMR (Me₂SO-d₆): δ = 2.22 (m, H-2'b), 2.38 (m, H-2'a), 3.53 (m, H-5'), 3.80 (m, H-4'), 4.33 (m, H-3'), 4.96 (m, 5'-OH), 5.29 (m, 3'-OH), 6.22 (pt. H-1'), 6.54 (d, J = 3.3 Hz, H-3), 6.96 (s, H-7), 7.38 (d, J = 3.3 Hz, H-2), 11.81 (br. NH). 13 C-NMR (Me₂SO-d₆): 40.5 (C-2'), 61.7 (C-5'), 70.6 (C-3'), 85.0 (C-1'), 87.4 (C-4'), 94.9 (C-7), 104.1 (C-3), 114.0 (C-3a), 123.2

(C-2), 129.1 (C-6), 139.2 (C-7a), 158.7 (C-4).

$C_{12}H_{13}ClN_2O_4$:

ber. C, 50.63; H, 4.60; N, 9.84; Cl, 12.45

gef. C, 50.79; H, 4.74; N, 9.80; Cl, 12.69

5

b) 1-(2'-Desoxy- β -D-erythro-pentofuranosyl)-1H-pyrrolo [3,2-c]pyridin-4-on

Eine Lösung von 100 mg (0.35 mmol) der Verbindung aus Beispiel 19 a) in Methanol (15 ml) wurde mit 10 0.5 ml 25 %igem wässrigem Ammoniak vermischt und in Gegenwart von palladium/Tierkohle (10 % Pd, 15 mg) 3 Stunden lang bei Raumtemperatur hydriert. Der Katalysator wurde abfiltriert und das Filtrat zur Trockne eingeengt. Der feste Rückstand wurde aus Wasser kristallisiert. Man erhielt 51 mg (58 %) Produkt vom Schmelzpunkt 147 - 148 °C. DC (Laufmittel Chloroform/Methanol (8:2):

$R_f = 0.3$; -UV (Methanol): $\lambda_{max} = 264$ nm ($\epsilon = 11700$), 282 nm (sh, $\epsilon = 8000$), 295 nm (sh, $\epsilon = 1500$); 1H -NMR (Me_2SO-d_6): $\delta = 2.22$ (m, H-2's), 2.40 (m, H-2's), 3.52 (m, H-5'), 3.81 (m, H-4'), 4.32 (m, H-3'), 4.93 (t, J = 5.4 Hz, 5'-OH), 5.32 (d, J = 4.3 Hz, 3'-OH), 6.21 (pt, H-1'), 6.54 (d, J = 3 Hz, H-3), 6.62 (d, J = 7 Hz, H-7), 7.03 (d, J = 7 Hz, H-6), 7.34 (d, J = 3 Hz, H-2), 10.87 (br. NH).

^{13}C -NMR (Me_2SO-d_6): $\delta = 40$ (C-2', überlagert von Lösungsmittel-Signalen), 61.8 (C-5'), 70.7 (C-3'), 84.8 (C-1'), 87.4 (C-4'), 93.8 (C-7), 104.6 (C-3), 115.9 (C-3a), 122.0 (C-2), 127.8 (C-6), 139.0 (C-7a), 159.6 (C-4).

20 $C_{13}H_{14}N_2O_4$:

ber. C, 59.08; H, 6.10; N, 10.60 %

gef. C, 59.09; H, 6.07; N, 10.65 %

25 Beispiel 20:

a) 1-(2'-Desoxy- β -D-erythro-pentofuranosyl)-4,6dichlor-5'-O-(4,4'-dimethoxytrityl)-1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin

500 mg (1.65 mmol) der Verbindung aus Beispiel 18 b) wurden mit 10 ml Pyridin zur Trockne eingeengt. Das Material wurde in 10 ml trockenem Pyridin gelöst; man gab 0.7 ml (4.1 mmol) Hünig's Base sowie 690 mg (2.0 mmol) 4,4'-Dimethoxytritylchlorid zu. Die Lösung wurde für eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von 75 ml 5 %iger wässriger Natriumbicarbonat-Lösung wurde mit Dichlormethan extrahiert (2 x 75 ml). Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet. Das Natriumsulfat wurde abfiltriert und das Filtrat eingeengt. Der Rückstand wurde auf eine Kieselgelsäule (30 x 3 cm, Elutionsmittel Dichlormethan und Dichlormethan/Aceton (99:1)) aufgegeben. Das Produkt wurde aus der Hauptfraktion als gelbliche amorphe Masse gewonnen. Das Produkt wurde in Ether gelöst und mit n-Hexan gefällt.

Ausbeute: 740 mg (74 %).

40 1H -NMR (Me_2SO-d_6): $\delta = 2.39$ (m, H-2'b), 2.64 (m, H-2'a), 3.09 (m, H-5'), 3.72 (s, 2 OCH₃), 3.96 (m, H-4'), 4.42 (m, H-3'), 5.41 (d, J = 4.8 Hz, 3'-OH), 6.47 (pt, H-1'), 6.65 (d, J = 3.5 Hz, H-3), 6.76 - 7.27 (aromat. H), 7.76 (d, J = 3.5 Hz, H-2), 7.89 (s, H-7),

^{13}C -NMR (Me_2SO-d_6): $\delta = 40$ (C-2', überlagert von Lösungsmittel Signalen), 55.1 (2 OCH₃), 63.6 (C-5'), 70.05 (C-3'), 85.0, 85.5, 85.5 (C-1', C-4', OCDMT), 101.3 (C-3), 106.2 (C-7), 123.2 (C-3a), 129.1 (C-2), 139.8 (C-6), 140.5 (C-4), 142.3 (C-7a).

$C_{33}H_{30}Cl_2N_2O_5$:

ber. C, 65.46; H, 4.99; Cl, 11.71; N, 4.63 %

gef. C, 65.47; H, 5.09; Cl, 11.78; N, 4.56 %

50

b) 1-(2'-Desoxy- β -D-erythro-pentofuranosyl)-4,6-dichlor-5'-O-(4,4'-dimethoxytrityl)-3'-O-phenoxythiocarbonyl-1H-pyrrolo [3,2-c]pyridin

300 mg (0.5 mmol) der Verbindung aus Beispiel 20 a) wurden in trockenem Acetonitril (11 ml) gelöst.

55 350 mg (2.8 mmol) 4-Dimethylaminopyridin und 150 μ l (1.1 mmol) Phenylchlorthiocarbonat wurden zugegeben und die Lösung wurde bei Raumtemperatur 16 Stunden lang gerührt. Anschließend wurde die Reaktionsmischung im Vakuum zur Trockne eingeengt. Der Rückstand wurde an Kieselgel chromatographiert (Elutionsmittel Dichlormethan). Aus der Hauptfraktion wurde das farblose Produkt isoliert (310 mg, 84

%).

¹H-NMR (Me₂SO-d₆): δ = 2.92 (m, H-2'a,b), 3.35 (m, H-5'), 3.72 (s, 2 OCH₃), 4.43 (m, H-4'), 5.89 (m, H-3'), 6.61 (pt, H-1'), 6.71 (d, J = 3.5 Hz, H-3), 6.81-7.52 (aromat. H), 7.76 (d, J = 3.5 Hz, H-2), 8.01 (s, H-7).

5 ¹³C-NMR (Me₂SO-d₆): δ = 37.0 (C-2'), 55.1 (2 OCH₃), 63.8 (C-5'), 83.0, 84.2, 85.6, 86.0 (C-1', C-3', C-4', O_{CDMT}), 101.8 (C-3), 106.3 (C-7), 123.1 (C-3a), 128.9 (C-2), 140.1 (C-6), 140.6 (C-4), 142.4 (C-7a), 193.8 (C=S).

C₄₀H₃₄Cl₂N₂O₆S:

ber.C 64,78; H 4,62; Cl 9,55; N 3,77; S 4,32 %

10 gef.C 64,66; H 4,59; Cl 9,65; N 3,70; S 4,40 %

c) 4,6-Dichlor-1-(2',3'-didesoxy-β-D-glycero-pentofuranosyl)-5'-O-(4,4'-dimethoxytrityl)-1H-pyrrolo[3,2-c]-pyridin

15 170 mg (0.23 mmol) der Verbindung aus Beispiel 20 b) und 15 mg (0.1 mmol) (2,2'-azobis(2-methyl)-propionitril wurde in 10 ml trockenem Toluol unter Argonatmosphäre gelöst. Unter Rühren wurden 140 μl (0.51 mmol) Tri-n-butylstannan zugegeben und 3 Stunden lang bei 80 °C gerührt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und der Rückstand an Kieselgel (Elutionsmittel Dichlormethan) chromatographiert. Aus 20 der Hauptfraktion wurden 115 mg (85 %) des Produkts isoliert.

¹H-NMR (Me₂SO-d₆): δ = 2.05 (H-3'), 2.50 (H-2', überlagert von Signalen des Lösungsmittels), 2.90 - 3.15 (m, H-5'), 4.25 (m, H-4'), 6.38 (m, H-1), 6.63 (d, J = 3.4 Hz, H-3), 6.69 - 7.30 (aromat. H), 7.79 (d, J = 3.4 Hz, H-2), 7.89 (s, H-7).

25

d) 2,6-Dichlor-3,7-didesaza-2',3'-didesoxy-9-β-D-ribofuranosyl-purin

Die Dimethoxytritylschutzgruppe der Verbindung aus Beispiel 20 c) wurde analog zu Beispiel 24 f) entfernt.

e) 6-Amino-3,7-didesaza-2',3'-didesoxy-9-β-D-ribofuranosyl-purin

35 Die Verbindung aus Beispiel 20 d) wurde mit Hydrazin behandelt und anschließend mit Raney-Nickel reduziert wie in Beispiel 18 c) beschrieben. Man erhielt so die in Beispiel 1 D) beschriebene Verbindung.

f) 3,7-Didesaza-2',3'-didesoxy-9-β-D-ribofuranosyl-purin

40 Die Verbindung aus Beispiel 20 d) wurde mit Pd/Tierkohle/Wasserstoff analog zu Beispiel 24 g) hydriert. Man erhielt die schon in Beispiel 1 A) beschriebene Verbindung.

45 g) 3,7-Didesaza-2',3'-didesoxy-9-β-D-ribofuranosyl-purin-6-on

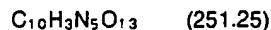
Die Verbindung aus Beispiel 20 d) wurde mit Natronlauge behandelt wie in Beispiel 19 a) beschrieben und anschließend hydriert wie unter Beispiel 19 b) beschrieben. Man erhielt so die schon in Beispiel 1 E) beschriebene Verbindung.

50

Beispiel 21:

2-Amino-(2',3'-didesoxy-β-D-glycero-pentofuranosyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-on

55 Diese Verbindung wurde analog zu dem in Beispiel 17 beschriebenen Weg über 2-Amino-(2'-desoxy-9-β-D-ribofuranosyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-on und Barton-Deoxygenierung von 2-Amino-(2'-desoxy-3'-O-methoxythiocarbonyl-5'-toluoyl-ribofuranosyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-on hergestellt.



ber.: C 47.81 H 5.22 N 27.88 %
gef.: C 48.01 H 5.30 N 27.83 %

5 ^{13}C -NMR (DMSO-d₆): δ = 135.1 (C-3), 99.7 (C-3a), 157.9 (C-4), 155.3 (C-6), 154.5 (C-7a), 83.8 (C-1), 30.3 (C-2'), 27.3 (C-3'), 81.6 (C-4'), 64.3' (C-5').
 ^1H -NMR: δ = 6.19 (dd, 1'-H, J = 6.9, 3.5 Hz), 2.06 (m, 3'-H).
Schmp.: 221 °C.

10

Beispiel 22:

3,7-Didesaza-2'-desoxy-9- β -D-ribofuranosyl-purin (2'-Desoxy-3,7-didesaza-nebularin)

15 Die Verbindung aus Beispiel 18 b) wurde an Palladium/Tierkohle (10 % Pd) in ammoniakalischem Methanol hydriert. Das Produkt wurde nach Abfiltrieren des Katalysators und Einengen des Filtrats im Vakuum von anorganischen Salzen durch Chromatographie an Amberlite XAD (Methanol/Wasser) sowie Kristallisation aus Wasser gereinigt. Schmp.: 175 - 176 °C

20 ^{13}C -NMR ([D₆]DMSO: δ = 126.9 (C-2), 101.7 (C-3), 125.5 (C-3a), 143.3 (C-4), 140.6 (C-6), 105.9 (C-7), 139.2 (C-7a), 84.6 (C-1'), 70.8 (C-3'), 87.8 (C-4'), 61.9 (C-5').
UV (0.1 N wässr. HCl): λ_{max} = 224,274 nm
 $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_3$:
ber.: C 61.53 H 6.02 N 11.96 %
25 gef.: C 61.55 H 6.12 N 12.02 %
 ^1H -NMR (DMSO-d₆): δ = 2.23 (m, 2'-H_b), 2.29 (m, 2'-H_a), 3.55 (m, 5'-H₂), 3.85 (m, 4'-H₀, 4.38 (m, 3'-H), 4.99 (5'-OH), 5.37 (3'-OH), 6.42 (pt, 1'-H), 6.66 (d, J = 3 Hz, 3-H), 7.62 (d, J = 6 Hz, 7-H), 7.71 (d, J = 3 Hz, 2-H), 8.21 (d, J = 6 Hz, 6-H), 8.23 (s, 4-H).

30

Beispiel 23:

a) 2-Chlor-6-methoxy-3,7-didesaza-2'-desoxy-9- β -D-ribofuranosyl-purin

35 Die Verbindung aus Beispiel 18 b) wurde 40 Stunden in 1 N methanolischer Natriummethanolatlösung erhitzt. Das Reaktionsprodukt wurde an Amberlite XAD durch hydrophobe Chromatographie gereinigt (Methanol/Wasser).

UV (Methanol): λ_{max} = 271, 280 nm
40 $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{ClN}_2\text{O}_4$
ber. C 52.27 H 5.06 Cl 11.87 N 9.38 %
gef. C 52.24 H 5.14 Cl 12.05 N 9.46 %

45 b) 2-Chlor-3,7-didesaza-2'-desoxy-9- β -D-ribofuranosyl-purin-6-on

30stündiges Erhitzen der Verbindung aus Beispiel 18 b) in 2N wässriger Natronlauge/1,4-Dioxan ergab 2-Chlor-3,7-didesaza-2'-desoxy-9- β -D-ribofuranosyl-purin-6-on:

50 UV (Methanol): λ_{max} = 262 nm
 $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_4$:
ber.: C 59.08 H 6.10 N 10.60 %
gef.: C 59.09 H 6.07 N 10.65 %
 ^1H -NMR ([D₆]DMSO: δ = 2.22 (m, 2'-H_b), 2.38 (m, 2'-H_a), 3.53 (m, 5'-H₂), 3.80 (m, 4'-H), 4.33 (m, 3'-H), 4.96 (5'-OH), 5.29 (3'-OH), 6.22 (pt, 1'-H), 6.54 (d, J = 3 Hz, 3-H), 6.96 (s, 7-H), 7.38 (d, J = 3 Hz, 2-H), 11.81 (NH).

Beispiel 24:**a) 4-Chlor-7-(2'-desoxy-3,5-di-C-(p-toluoyl)- β -D-erythropentofuranosyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin**

5 1 g (17.8 mmol) pulverförmiges Kaliumhydroxid wurde bei Raumtemperatur in 60 ml trockenes Acetonitril gegeben. Unter Rühren wurden 100 μ l (0.31 mmol) Tris-[2-(2-methoxy-ethoxy)ethyl]amin zugegeben. Nach 5 Minuten wurden 1.23 g (8.01 mmol) 4-Chlor-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin in der Reaktionsmischung gelöst und für weitere 5 Minuten gerührt. Dann wurde α -Chlor-2-desoxy-3,5-di-O-p-toluoyl- β -D-erythro-pento-furanose zugegeben. Nach 15minütigem Rühren wurde unlösliches Material durch Filtration 10 entfernt. Das Filtrat wurde im Vakuum zur Trockne eingeengt und der Rückstand an einer Kieselgelsäule (5 \times 7 cm, Chloroform) chromatographiert. Einengen des Eluats im Vakuum ergab 3.26 g (81 %) Produkt, das aus Ethanol in farblosen Nadeln kristallisierte (Schmelzpunkt 120 °C).

15 Weitere Varianten des Herstellungsverfahrens:

(I) Fest-flüssig-glykosilierung in Abwesenheit eines Katalysators: Die Reaktion wurde ausgeführt wie oben beschrieben, jedoch ohne Katalysator. Nach Aufarbeiten erhielt man 2.82 g (70 %) des Produktes.

(II) Durch flüssig-flüssig-Phasentransfer-Glykosilierung: 500 mg (3.26 mmol) 4-Chlor-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin wurden in 20 ml Dichlormethan gelöst. 9 ml 50 %iger wässriger Natronlauge wurde zugegeben. 20 Nach Zugabe von 10 mg ((0.03 mmol) Tetrabutylammoniumhydrogensulfat wurde die Lösung mit einem Vibromischer eine Minute gerührt. Anschließend wurden 1.4 g (3.61 mmol) der oben beschriebenen Halogenose zugegeben und weitere drei Minuten gemischt. Danach wurden die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde zweimal mit jeweils 25 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen 25 Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet. Das Filtrat wurde zur Trockne eingeengt. Der Rückstand wurde an Kieselgel (Säule 5 \times 5 cm, Chloroform) chromatographiert. Isolierung des Materials der Hauptfraktion und Kristallisation aus Ethanol ergab 1.04 g (63 %) Produkt. Schmelzpunkt: 118 °C.

DC (Cyclohexan/Ethylacetat 3:2): R_f = 0.7.

UV (MeOH): λ_{max} = 240 nm ($\log(\epsilon)$ = 4.48).

30 1 H-NMR (DMSO-d₆): δ = 2.37, 2.40 (s, 2 CH₃); 2.77 (m, 2'-H_b); 3.18 (m, 2'-Ha); 4.60 (m, 4'-H und 5'-H); 5.77 (m, 3'-H); 6.75 (d, J = 3.7 Hz, 5-H); 6.78 (m, 1'-H); 7.34, 7.91 (m, 8 aromat. H und 6-H); 8.65 (s, 2-H).

b) 4-Chlor-7-(2'-desoxy- β -D-erythro-pentofuranosyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin

35 2.4 g (4.7 mmol) der Verbindung aus Beispiel 24 a) wurden in 100 ml mit Ammoniak gesättigtem Methanol für 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Lösung wurde zur Trockne eingeengt, der Rückstand an Kieselgel 60H (10 g) adsorbiert und auf eine Kieselgelsäule (4 \times 10 cm, Chloroform/Methanol, 95:5) aufgegeben. Aus der Hauptfraktion wurde das Produkt als eine farblose feste 40 Substanz isoliert, die aus Ethylacetat in farblosen Nadeln kristallisierte. Ausbeute: 1.07 g (84 %). Schmelzpunkt 162 °C. DC (Chloroform/Methanol, 9:1): R_f = 0.6. UV (MeOH): λ_{max} = 273 nm ($\log \epsilon$ = 3.69). 1 H-NMR (DMSO-d₆): δ = 2.28 (m, 2'-H_b); 2.58 (m, 2'-Ha); 3.57 (m, 5'-H); 3.87 (m, 4'-H); 4.40 (m, 3'-H); 5.00 (t, J = 5.4 Hz, 5'-OH); 5.35 (d, J = 4.2 Hz, 3'-OH); 6.66 (m, 1'-H); 6.72 (d, J = 3.8 Hz, 5-H); 7.99 (d, J = 32.8 Hz, 6-H); 8.66 (s, 2-H).

45

c) 4-Chlor-7-(2'-deoxy- β -D-erythro-pentofuranosyl-5'-O-(4,4'-dimethoxytrityl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin

50 1 g (3.7 mmol) der Verbindung aus Beispiel 24 b) wurden durch Einengen mit 10 ml trockenem Pyridin getrocknet. Das Material wurde in trockenem Pyridin (20 ml) gelöst. 2 ml (11.7 mmol) Hünig's Base und 2 g (5.9 mmol) 4,4'-Dimethoxytritylchlorid wurden zugegeben. Die Lösung wurde drei Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von 80 ml 5 %iger wässriger Natriumbicarbonatlösung wurde die 55 Lösung mit 3 \times 100 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet. Nach Abfiltrieren wurde das Filtrat im Vakuum eingeengt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, Elutionsmittel Dichlormethan und Dichlormethan/Ethylacetat, 9:1). Isolierung des Materials der Hauptfraktion, Lösen in Ether und Fällen mit Petrolether ergab 1.66 g (78 %) gelbliche amorphe Substanz.



ber. C 67.19 H 5.29 Cl 6.20 N 7.35 %

gef. C 67.03 H 5.47 Cl 6.19 N 7.29 %

DC (CH_2Cl_2 /Aceton, 9:1): $R_f = 0.3$.

5 UV (MeOH): $\lambda_{\text{max}} = 274 \text{ nm} (\log(\epsilon) = 3.85)$.

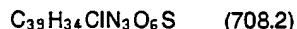
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d₆): $\delta = 2.36$ (m, 2'-H_b); 2.70 (m, 2'-H_a); 3.72 (s, OCH₃); 3.18 (d, $J = 4.5 \text{ Hz}$, 5'-H); 3.99 (m, 4'-H); 4.45 (m, 3'-H); 5.42 (d, $J = 4.6 \text{ Hz}$, 3'-OH); 6.65 (m, 1'-H); 6.69 (d, $J = 3.7 \text{ Hz}$, 5-H); 7.81 (d, $J = 3.7 \text{ Hz}$, 6-H); 8.64 (s, 2-H).

10

d) 4-Chlor-7-(2'-desoxy- β -D-erythro-pentofuranosyl)-5'-O-(4,4'-dimethoxytrityl)-3'-O-phenoxythiocarbonyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin

15 1 g (1.7 mmol) der Verbindung aus Beispiel 24 c) wurden in 30 ml trockenem Acetonitril gelöst. 500 mg (4.1 mmol) 4-Diethylaminopyridin und 400 μl (2.9 mmol) Phenylchlorothiocarbonat wurden zugegeben und die Lösung wurde bei Raumtemperatur 16 Stunden lang gerührt. Anschließend wurde die Reaktionsmischung im Vakuum zur Trockne eingeengt und der Rückstand auf eine Kieselgelsäule (3 \times 15 cm, Dichlormethan) aufgegeben. Aus der Hauptfraktion wurden 950 mg (76 %) farbloses amorphes Produkt isoliert.

20



ber. C 66.14 H 4.84 Cl 5.01 N 5.93 S 4.53

gef. C 66.22 H 4.94 Cl 5.12 N 5.93 S 4.46

DC (CH_2Cl_2 /Aceton 95:5): $R_f = 0.8$.

25 UV (MeOH): $\lambda_{\text{max}} = 274 \text{ nm} (\log(\epsilon) = 3.87)$.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d₆): $\delta = 2.84$ (m, 2'-H_b); 3.21 (m, 2'-H_a); 3.37 (m, 5'-H); 4.46 (m, 4'-H); 5.92 (m, 3'-H); 6.70 (m, 1'-H); 6.76 (d, $J = 3.8 \text{ Hz}$, 5-H); 7.85 (d, $J = 3.8 \text{ Hz}$, 6-H); 8.61 (s, 2-H).

30

e) 4-Chloro-7-(2',3'-didesoxy- β -D-glycero-pentofuranosyl)5'-O-(4,4'-dimethoxytrityl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin

35 800 mg (1.1 mmol) der Verbindung aus Beispiel 24 d) und 40 mg (0.2 mmol) 2,2'-Azobis(2-methyl)-propionitril wurden in 40 ml trockenem Toluol unter Argonatmosphäre gelöst. 600 μl (2.2 mmol) Tri-n-butylstannan wurden unter Rühren zugegeben und die Reaktion wurde fortgesetzt bei 75 °C für zwei Stunden. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und der Rückstand wurde an Kieselgel (Säule 15 \times 3 cm, Dichlormethan/Ethylacetat 95:5) chromatographiert. Aus der Hauptfraktion erhielt man 470 mg (75 %) des Produktes.

40



ber. C 69.12 H 5.44 Cl 6.38 N 7.56 %

gef. C 69.07 H 5.53 Cl 6.33 N 7.58 %

DC (CH_2Cl_2 /Aceton 95:5): $R_f = 0.5$

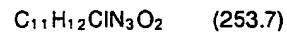
UV (MeOH): $\lambda_{\text{max}} = 273 \text{ nm} (\log(\epsilon) = 3.78)$.

45 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d₆): $\delta = 2.08$ (m, 3'-H); 2.10 (m, 2'-H_b); 2.43 (m, 2'-H_a); 3.11 (d, $J = 4.4 \text{ Hz}$, 5'-H); 3.71 (s, OCH₃); 4.27 (m, 4'-H); 6.55 (dd, $J = 3.6$ und 6.9 Hz , 1'-H); 6.64 (d, $J = 3.7 \text{ Hz}$, 5-H); 7.83 (d, $J = 3.7 \text{ Hz}$, 6-H); 8.67 (s, 2-H).

50

f) 4-Chlor-7-(2',3'-didesoxy- β -D-glycero-pentofuranosyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin

400 mg (0.7 mmol) der Verbindung aus Beispiel 24 e) wurde in 15 ml 80 %iger wässriger Essigsäure gelöst und bei Raumtemperatur für 30 Minuten gerührt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und Spuren von Essigsäure durch Einengen mit Wasser entfernt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch (Dichlormethan und Dichlormethan/Methanol, 98:2) gereinigt. Aus der Hauptfraktion wurden 120 mg (67 %) Produkt nach Kristallisation aus Ethylacetat als farblose Nadeln erhalten. Schmelzpunkt 90 °C.



ber. C 52.08 H 4.77 Cl 13.98 N 16.56
 gef. C 52.20 H 4.81 Cl 14.04 N 16.54
 DC (CH₂Cl₂/MeOH 95:54): R_f = 0.5
 UV (MeOH): λ_{max} = 274 nm (log(ε) = 3.65).
 5 ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ = 2.04 (m, 3'-H); 2.28 (m, 2'-H_b); 2.46 (m, 2'-H_a); 3.57 (m, 5'-H); 4.11 (m, 4'-H); 4.95 (t, J = 5.5 Hz, 5'-OH); 6.52 (dd, J = 3.8 und 6.9 Hz, 1'-H); 6.69 (d, J = 3.8 Hz, 5-H); 8.01 (d, J = 3.8 Hz, 6-H); 8.64 (s, 2-H).

10 g) 7-(2',3'-Didesoxy-β-D-glycero-pentofuranosyl)-7H-pyrrolo [2,3-d]pyrimidine

Eine Lösung von 200 mg (0.8 mmol) der Verbindung aus Beispiel 24 f) wurden in 20 ml Methanol, welchem 0.5 ml (6.6 mmol) konzentriert wässriger Ammoniak zugesetzt worden waren, wurde mit Palladium auf Tierkohle (40 mg, 10 % Pd) in einer Wasserstoffatmosphäre bei Raumtemperatur für drei Stunden 15 gerührt. Der Katalysator wurde abfiltriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde in Wasser gelöst und auf einer Amberlite XAD-4-Säule (1. Elutionsmittel Wasser, 2. Elutionsmittel Wasser/Methanol (8:2)) chromatographiert. Isolierung des Materials der Hauptzone ergab 130 mg (75 %) des farblosen Produkts in Nadeln. Schmelzpunkt 131 °C.

20 C₁₁H₁₃O₂N₃ (219.2)
 ber. C 60.26 H 5.98 N 19.17 %
 gef. C 60.19 H 5.97 N 19.18 %
 DC (CH₂Cl₂/MeOH 9:1): R_f = 0.6
 UV (MeOH): λ_{max} = 270 nm (log(ε) = 3.56).
 25 ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ = 2.06 (m, 3'-H); 2.27 (m, 2'-H_b); 2.42 (m, 2'-H_a); 3.55 (m, 5'-H); 4.09 (m, 4'-H); 4.93 (t, J = 5.5 Hz, 5'-OH); 6.54 (dd, J = 4.3 und 6.9 Hz, 1'-H); 6.67 (d, J = 3.7 Hz, 5-H); 7.86 (d, J = 3.7 Hz, 6-H); 8.79 (s, 4-H); 9.01 (s, 2-H).

30 h) 4-Amino-7-(2',3'-didesoxy-β-D-glycero-pentofuranosyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin(2',3'-dideoxytubercidin)

200 mg (0.8 mmol) der Verbindung aus Beispiel 24 f) wurden in 60 ml 25 %igem wässrigen Ammoniak 15 Stunden lang bei 100 °C unter Druck in einer Stahlbombe gerührt. Anschließend wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand in 200 ml Wasser gelöst. Diese Lösung wurde an Dowex 1 × 2 35 (OH⁻ Form) gereinigt. Die Säule wurde mit Wasser gewaschen und das Produkt mit Wasser/Methanol (9:1) eluiert. Aus der Hauptzone wurden 120 mg (65 %) Produkt gewonnen.

DC (CH₂Cl₂/MeOH 9:1): R_f = 0.3
¹H-NMR (DMSO-d₆): δ = 2.03 (m, 3'-H); 2.22 (m, 2'-H_b); 2.33 (m, 2'-H_a); 3.53 (m, 5'-H); 4.04 (m, 4'-H); 4.99 (m, 5'-OH); 6.35 (m, 1'-H); 6.51 (d, J = 3.6 Hz, 5-H); 7.00 (s, NH₂); 7.34 (d, J = 3.6 Hz, 6-H); 8.04 (s, 2-H).

i) 7-(2',3'-didesoxy-β-D-glycero-pentofuranosyl)-4-methoxy-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin

45 170 mg (0.7 mmol) der Verbindung aus Beispiel 24 f) wurden in 5 ml 1M methanolischer Methanolatlösung gelöst und bei Raumtemperatur vier Stunden gerührt. Die Lösung wurde mit 80 %iger Essigsäure neutralisiert, im Vakuum eingeengt und der Rückstand wurde auf eine Kieselgelsäule (Elutionsmittel Dichlormethan/Methanol, 98:2) aufgegeben. Isolieren der Hauptzone ergab ein farbloses Öl, welches bei Lagerung in Nadeln kristallisierte. Ausbeute: 130 mg (78 %)

50

j) 7-(2',3'-Didesoxy-β-D-glycero-pentofuranosyl)-4H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-on

200 mg (0.8 mmol) der Verbindung aus Beispiel 24 f) wurden in 10 ml 2N Natronlauge suspendiert und 55 fünf Stunden unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Die Lösung wurde mit 80 %iger Essigsäure neutralisiert und das unlösliche Material durch Filtration entfernt. Das Filtrat wurde auf eine Amberlite XAD-4 Säule aufgegeben. Die Säule wurde mit 500 ml Wasser gewaschen und das Produkt mit Wasser/2-Propanol (9:1) eluiert. Man erhielt 180 mg (80 %) Produkt.

Beispiel 251-(2',3'-didesoxy- β -D-glycero-pentafuransyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-on

5 Das Produkt aus Beispiel 17 d) wurde mit Adenosindeaminase aus intestinalen Kalb-Mucosa-Zellen deaminiert. Der Fortgang der Reaktion wurde bei 275 nm UV-spektroskopisch verfolgt. Die Reaktion liefert das Produkt quantitativ in Form farbloser Kristalle. Schmp. 171 °C
 UV (MeOH): $\lambda_{\text{max}} = 251$ nm ($\epsilon = 7700$)
 DC (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol 9:1): $R_f = 0.5$

10 ^{13}C -NMR ([D₆]-DMSO): $\delta = 135.2$ (C-8), 106.1 (C-5), 157.3 (C-6), 148.4 (C-2), 152.3 (C-4), 84.6 (C-1), 30.7 (C-2'), 27.3 (C-3'), 82.2 (C-4'), 64.2 (C-5').
 ^1H -NMR ([D₆]-DMSO): $\delta = 2.13$ (m, 3'-H), 2.40 (m, 2'-H), 3.40 (m, 5'-H), 4.09 (m, 4'-H), 4.73 (m, 5'-OH), 6.43 (m, 1'-H), 8.11 (s, 3-H), 8.13 (s, 6-H).

15

Beispiel 262-Amino-7-desaza-2',3'-didesoxy-9- β -D-ribofuranosyl-purin-6-on-5'-triphosphat $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_{12}\text{P}_3\text{Na}_3$
(556.2)

20 Ber. P: 16.7
 Gef. P: 16.4

UV (Puffer, pH 7.0): λ_{max} 259 nm ($\epsilon = 13400$)

25 ^{31}P -NMR (D₂O): $\delta = -8.35$ (d, P- γ), -10.0 (d, P- α), -21.5 (t, P- β)

Beispiel 27

30 2-Amino-3,7-didesaza-2'-desoxy-9- β -D-ribofuranosyl-purin-6-on-5'-triphosphat $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_{13}\text{P}_3\text{Na}_3$
(555.2)
 Ber. P: 16.75
 Gef. P: 16.5

35 UV (Puffer, pH 7.0): $\lambda_{\text{max}} = 272$ nm ($\epsilon = 12400$)

Beispiel 28

40 3,7-Didesaza-2',3'-didesoxy-9- β -D-ribofuranosyl-purin-5'-triphosphat $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_{11}\text{P}_3\text{Na}_3$ (524.1)
 Ber. P: 17.7
 Gef. P: 17.3

45 UV (Puffer, pH 7.0): $\lambda_{\text{max}} = 224, 274$ nm

50 Sämtliche, in den Beispielen 26 bis 28 aufgeführten Triphosphate wurden durch Phosphorylierung der entsprechenden Nucleoside nach Yoshikawa (Tetrah. Lett. 50, 5065 (1967)) zum 5'-Monophosphat und anschließender Überführung in das 5'-Triphosphat nach Hoard und Ott (J. Am. Chem. Soc. 87, (1965) 1785) hergestellt.

50

Beispiel 29Antivirale Aktivität

55 Die Stabilität der N-glycosidischen Bindung von 2',3'-Didesoxynucleosiden ist verbunden mit der antiviralen Aktivität.
 Die Hydrolyse der Bindung wurde untersucht bei 25 °C bei drei verschiedenen Konzentrationen an

Salzsäure. Dazu wurde die Abnahme der UV-Absorption (E_t) bei 258 nm gemessen. Über die Absorptions/Zeit-Kurve wurden die Geschwindigkeitskonstanten des Hydrolyse (k) und die Halbwertszeiten ($T/2$) anhand der Gleichung

$$k = \frac{1}{T/2} \ln (E_0 - E_\infty) / (E_t - E_\infty)$$

5 ermittelt. Dabei ist E_0 die Absorption zur Zeit $t = 0$ und E_∞ die Absorption nach vollständiger Beendigung der Reaktion.

Verglichen wurden 2',3'-Didesoxyadenosin (a) und 6-Amino-8-aza-7-desaza-2',3'-didesoxy-9- β -D-ribofuranosyl-purin (b) bei 25 °C.

10

Tabelle 1

		1 N HCl	0.1 N HCl	0.01 N HCl
15	(a)			
20	T/2	--	1.9 min	31.5 min
	k	--	0.363 min ⁻¹	0.022 min ⁻¹
25	(b)			
	T/2	0.83 min	20.4 min	280 min
	k	0,85 min ⁻¹	0.033 min ⁻¹	0.0025 min ⁻¹

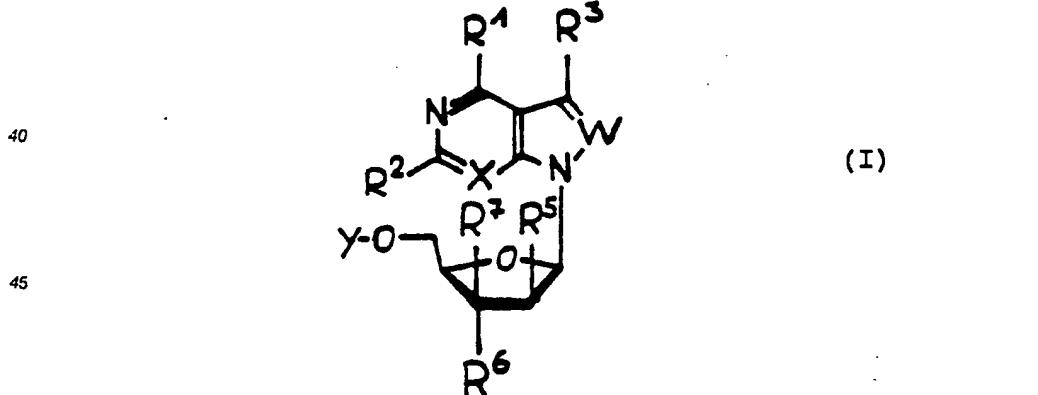
Tabelle 1 zeigt, daß die erfindungsgemäße Verbindung (b) mehr als 10 mal stabiler und damit antiviral wirksamer ist als (a).

30

Ansprüche

1. Desaza-purin-nucleosid-Derivate der Formel I

35



50

in der

55 X Stickstoff oder eine Methingruppe,

W Stickstoff oder die Gruppe $\text{C}=\text{C}-\text{R}^4$

$\text{R}^1, \text{R}^2, \text{R}^3, \text{R}^4$, die gleich oder verschieden sein können, Wasserstoff, Halogen, eine Niederalkyl-, Hydroxy-, Mercapto-, Niederalkylthio-, Niederalkyloxy-, Aralkyl-, Aralkyloxy-, Aryloxy- oder eine ebenfalls ein- oder zweifach substituierte Aminogruppe,

R^5 Wasserstoff oder eine Hydroxygruppe,
 R^6, R^7 jeweils Wasserstoff oder einer der beiden Reste R^6 und R^7 Halogen, eine Cyano-, eine Acidoo- oder eine gegebenenfalls ein-oder zweifach substituierte Aminogruppe bedeuten,

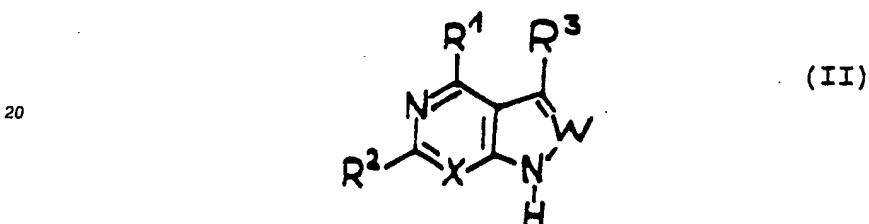
5 wobei einer der Reste R^6 und R^7 auch eine Hydroxygruppe vorstellen kann, wenn X eine Methingruppe bedeutet,

und außerdem R^5 und R^7 zusammen eine weitere Bindung zwischen C-2' und C-3' darstellen können und Y Wasserstoff, eine Monophosphat-, Diphosphat- oder Triphosphatgruppe vorstellt,

10 sowie mögliche Tautomere und Salze und Nucleinsäuren, die eine oder mehrere Verbindungen der Formel I als Baustein enthalten..

2. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man Verbindungen der Formel II,

15

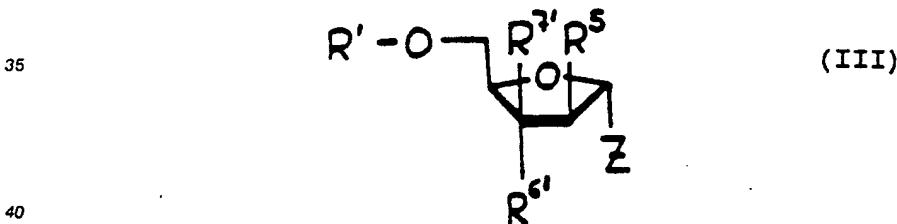


25

in der

30 X, W, R^1, R^2 und R^3 die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben,

35 mit einer Verbindung der Formel III



40

in der

45 R^5 die oben angegebene Bedeutung hat,

R^6', R^7' jeweils Wasserstoff oder einer der beiden Reste R^6' und R^7' eine Azido- oder eine durch eine Sauerstoffschutzgruppe geschützte Hydroxygruppe,

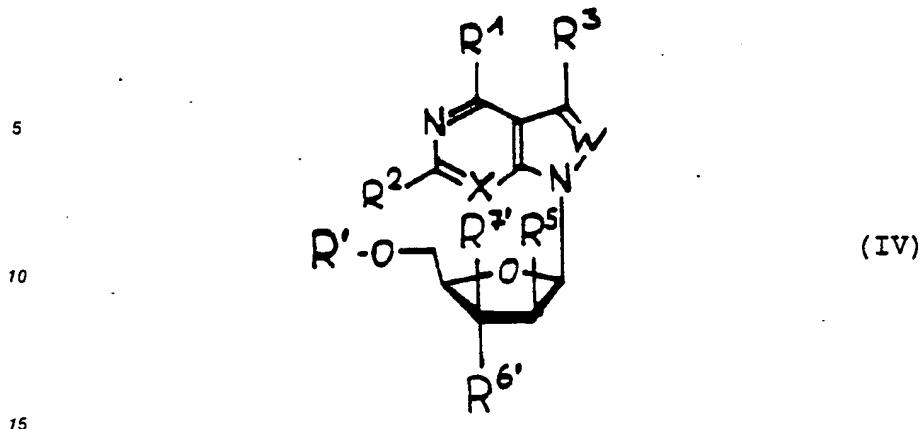
R' eine Sauerstoffschutzgruppe und

50 Z eine reaktive Gruppe bedeuten

50

zu Verbindungen der Formel IV

55



in der

20 X, W, R¹, R², R³, R⁵, R⁶, R⁷ und R' die oben angegebene Bedeutung haben,
umsetzt und gegebenenfalls vorhandene Sauerstoffschatzgruppen abspaltet

25 und danach gegebenenfalls
eine so erhaltene Verbindung, in der R⁶ oder R⁷ eine Hydroxygruppe bedeutet, nach vorherigem selektivem Schutz der 5'-Hydroxygruppe mit einem Halogenid, Cyanid oder Azid in bekannter Weise in eine Verbindung der Formel I, in der R⁶ oder R⁷ Halogen, eine Cyano- oder eine Azidogruppe bedeutet, überführt oder in bekannter Weise zu einer Verbindung der Formel I, in der R⁶ oder R⁷ Wasserstoff bedeutet, desoxygiert

30 oder eine so erhaltene Verbindung der Formel I, in der R⁶ oder R⁷ eine Azidogruppe bedeutet, in bekannter Weise zu einer Verbindung der Formel I, in der R⁶ oder R⁷ eine Aminogruppe bedeutet, überführt.

35 und gewünschtenfalls anschließend Verbindungen der Formel I, in denen Y Wasserstoff bedeutet, in bekannter Weise in die Mono-, Di- oder Triphosphate überführt
und gewünschtenfalls erhaltene freie Basen bzw. Säuren in die entsprechenden Salze oder erhaltene Salze in die entsprechenden freien Basen bzw. Säuren umwandelt.

40 3. Verwendung von Verbindungen gemäß Anspruch 1 bei der DNA-Sequenzierung.
4. Verwendung von Verbindungen gemäß Anspruch 1 als antivirale Mittel.
5. Arzneimittel, enthaltend eine Verbindung gemäß Anspruch 1 sowie übliche Träger- und Hilfsstoffe.
6. Verwendung von Verbindungen gemäß Anspruch 1 zur Herstellung von Arzneimitteln.

45

50

55